

UNIVERSITE RENE DESCARTES – PARIS 5

LABORATOIRE D'ETHIQUE MEDICALE, SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE LEGALE

MASTER DE RECHERCHE EN ETHIQUE DE PARIS 5 – M2

MEMOIRE

PAR

JEREMIE LEPORRIER

Présenté et soutenu le 28 juin 2007

LE « *BEBE DOUBLE ESPOIR* »

ENTRE REGLES ET PRATIQUES

Année 2006/2007

PLAN DU MEMOIRE

INTRODUCTION

LES BASES JURIDIQUES

Les sources françaises avant 1994

Les textes européens

La légalisation du diagnostic préimplantatoire

Une tendance à l'extension du diagnostic préimplantatoire

Les nouvelles indications du diagnostic préimplantatoire

Aspects pratiques du diagnostic préimplantatoire

L'autorisation des activités de diagnostic préimplantatoire

Les sanctions

L'EVALUATION DES PRATIQUES

- **Méthodologie**

Questionnaire

- **Entretiens et discussion**

Le recrutement des couples

La réunion multidisciplinaire

Le champ des pathologies

L'information et le consentement préalables

Le diagnostic préimplantatoire et l'aide médicale à la procréation

Le « bébé double espoir », une urgence relative

L'injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI)

Les effets indésirables

Les résultats

Le « bébé double espoir » et sa famille

Le « bébé double espoir » et l'eugénisme

Les motifs de refus des centres de Strasbourg et de Montpellier

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Il existe des maladies génétiques particulièrement graves dont le traitement curatif nécessite une greffe de cellules souches. Cette technique exige une compatibilité dans le système HLA (Human Leucocyt Antigen), qui est avant tout recherchée chez un membre de la fratrie ou de la famille proche. Or, la chance qu'un parent soit HLA identique à la personne malade est théoriquement de 25%. Lorsque aucune compatibilité intrafamiliale n'est trouvée, une recherche est alors entreprise au sein de registres mondiaux de donneurs de moelle osseuse. Mais, le succès d'une greffe de moelle osseuse est significativement plus élevé lorsque le donneur est un apparenté.

Un autre moyen d'obtenir des cellules souches HLA identiques à la personne malade serait de prélever systématiquement à la naissance des cellules souches sur le sang du cordon, puis de les conserver au sein de banques (publiques ou commerciales), ce qui n'est pour l'instant pas autorisé dans notre pays.

L'alternative semble donc résider dans la double sélection d'un embryon qui serait à la fois exempt de la maladie par diagnostic préimplantatoire, et HLA identique à son aîné malade. Le sang du cordon du nouveau né étant prélevé à sa naissance, puis utilisé afin de greffer l'aîné. En 2001, une équipe américaine a, pour la première fois, eu recours à cette technique dénommée « *saviour sibling* », traduite en français dans un premier temps par « *bébé médicament* », expression teintée d'utilitarisme. Cette terminologie a ensuite été remplacée par « *bébé double espoir* », qui magnifie cet enfant pourtant né pour soigner son aîné.

En France, c'est la loi du 6 août 2004, complétée par le décret du 22 décembre 2006, qui a autorisé cette pratique, dans le cadre de l'extension des indications du diagnostic préimplantatoire déjà autorisé depuis les lois de Bioéthique de 1994. A ce jour, aucun enfant « *double espoir* » n'est né dans notre pays, seuls quelques dossiers sont en cours de constitution et d'examen auprès des centres agréés.

Nous verrons dans un premier temps que le législateur encadre strictement cette pratique qui est conçue comme une extension des indications du diagnostic préimplantatoire. Il a également souhaité conférer à cette procédure un caractère exceptionnel en limitant nettement ses indications médicales, en exigeant une concertation pluridisciplinaire, et en subordonnant sa réalisation à l'accord préalable de l'autorité administrative de tutelle.

Dans un second temps, et dans le cadre de l'évaluation des pratiques, des entretiens avec certains des praticiens concernés par cette technique ont été menés. Ils ont permis de mettre en évidence et de discuter les nombreuses questions soulevées par le « *bébé double espoir* ». Nous verrons ainsi qu'il s'agit d'une procédure certes porteuse d'un espoir thérapeutique, mais techniquement complexe, longue, et dont les résultats sont incertains. Elle pose également la question essentielle de la place de cet enfant au sein de sa famille, et par conséquent, du statut de l'enfant à naître.

LES BASES JURIDIQUES

La pratique du « *bébé double espoir* », ou « *bébé médicament* », c'est-à-dire le double tri d'embryon préimplantatoire permettant de faire naître un enfant indemne d'une maladie transmissible affectant la famille et HLA compatible avec un aîné atteint, en vue d'un prélèvement de cellules souches sur le sang du cordon, est autorisée en droit français depuis un décret du 22 décembre 2006, venu préciser les dispositions prévues par la loi du 6 août 2004. Cette technique fait également l'objet d'un encadrement législatif dans d'autres pays européens, comme en Grande-Bretagne ou en Belgique. En France, la loi la conçoit comme une extension du diagnostic préimplantatoire (DPI), lui-même autorisé depuis 1994. Cette possibilité, qui fait appel aux techniques de la procréation médicalement assistée et au diagnostic génétique, se trouve intimement liée avec la délicate question du statut de l'embryon.

Cette problématique, partiellement abordée par le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) dès 1984 dans son premier avis, a fait l'objet d'une question spécifique en 2002, préparant sa reconnaissance législative lors de la révision des lois de bioéthiques en 2004.

Nous verrons dans quelle mesure la législation nationale conçoit la pratique du « *bébé double espoir* » comme une extension des indications du diagnostic préimplantatoire, et rend ainsi indispensable l'étude de son régime juridique et des questions éthiques qu'elle soulève.

Les sources françaises avant 1994

Jusqu'à la loi du 29 juillet 1994, et en l'absence d'encadrement juridique, la légitimité du diagnostic préimplantatoire semblait mince pour deux raisons principales.

Si la sélection et le tri d'embryon, ouvrait à l'époque un nouveau et immense champ pour la recherche biomédicale, cette pratique était assortie de nombreuses questions sur le détournement des techniques d'aide médicale à la procréation, le devenir des embryons inutilisés, et probablement la plus sensible, le statut de l'embryon humain.

Le second motif de la limitation de cette activité, avant 1994, tenait à l'objet de cette pratique : l'embryon humain. Même dépourvu de statut juridique propre, sa protection était assurée par plusieurs textes importants. Le diagnostic préimplantatoire semblait difficilement

conciliable avec le principe de respect de l'embryon prôné par le CCNE : « *l'embryon ou le fœtus doit être reconnu comme une personne humaine potentielle qui est, ou a été vivante et dont le respect s'impose à tous* »¹, ainsi qu'avec l'article premier de la loi du 17 janvier 1975 qui déclarait « *garantir le respect de tout être humain dès le commencement de la vie* »². Nous reviendrons sur cette question.

L'utilisation des embryons était ainsi limitée aux seuls, dont la mort ou la non viabilité avait été constatée antérieurement à leur éventuelle utilisation, le CCNE recommandant une limitation stricte de leur utilisation, que cela soit à des fins thérapeutiques ou scientifiques.

De plus, l'exigence d'une finalité thérapeutique pour toute atteinte au corps humain, voulu par le législateur comme une exception au principe d'intégrité du corps humain, consacrée par l'article 16-3 du Code civil dans sa rédaction de 1994³, incitait à de sérieuses réserves sur cette pratique.

L'aspect préventif du tri d'embryon a été mis en avant dans le but de limiter la transmission de maladies génétiques graves, et même, pouvait-on penser, devait éviter le recours à l'interruption de certaines grossesses.

A l'inverse, il a également été soutenu que le recours aux techniques d'aide médicale à la procréation pour des couples normalement fertiles faisait courir des risques inhérents à cette pratique et les détournait de leur objet premier, qui devait rester l'aide à la procréation de couples infertiles.

En l'absence d'encadrement juridique, les couples hypofertiles bénéficiant d'une aide médicale à la procréation mais n'ayant pas de risque particulier de transmettre une maladie génétique, pouvaient également être tentés d'y recourir, étendant considérablement son champ d'application.

En d'autres termes, en l'absence d'encadrement juridique, il existait un risque réel d'extension de l'utilisation du DPI avec des finalités purement informatives, voire de complaisance, faisant écho au désir de « normalité » des futurs parents.

¹ Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques n°1 du 22 mai 1984.

² Code de santé publique article L.2211-1 et L.2211-2.

³ Ancien article 16-3 alinéa 1 du Code civil, loi 94-653 du 29/7/94 : « *Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne* ».

Ces multiples réserves ont inspiré au CCNE la plus grande prudence.

Dès son premier avis en date du 22 mai 1984¹, le CCNE s'est prononcé sur le statut de l'embryon, le qualifiant de « *personne humaine* » potentielle dès sa conception : « *L'embryon humain est, en principe, une personne humaine dotée d'une personnalité juridique dès la conception, à condition qu'il naisse vivant et viable et que les effets de cette personnalité lui soient favorables* ». En conséquence, l'embryon ou le fœtus ne pouvaient faire l'objet d'expérimentation *in utero*, « *le maintien artificiel de sa vie en vue d'une recherche ou de prélèvements à fins thérapeutiques* » étant interdit. Concernant la recherche, le CCNE souhaitait que « *l'embryon humain ne soit pas considéré comme un matériau de laboratoire. Son utilisation pour la recherche* » ne devant « *concerner qu'un embryon mort* », ce qui limitait considérablement les possibilités de recherche.

Dans un avis ultérieur du 15 décembre 1986 relatif aux recherches sur les embryons humains et leur utilisation, constatant que l'embryon devenait plus accessible aux médecins et aux chercheurs, le CCNE a nuancé sa position sur le statut de l'embryon, passant du concept de « *personne humaine potentielle dès sa conception* » dans une logique biologique², à celui de « *potentialité de personne humaine, ce qui n'est pas tout à fait la même chose* » précisait même le CCNE. En d'autres termes, « *personne humaine potentielle ne peut être compris comme un concept purement biologique* », mais en tant que « *concept éthique* »³, considérant l'embryon humain dans sa globalité, non seulement biologique, mais aussi anthropologique, sociologique et familiale. Le Comité, reprenant les termes de son premier avis du 22 mai 1984, rappelait que le respect de l'embryon « *s'impose à tous* », mais admettait au passage que, « *l'embryon accède à une brève période d'existence pendant laquelle il n'a jusqu'à présent aucun statut* »⁴.

Cependant, et du fait de ce respect, le CCNE rappelait la finalité procréative des techniques médicales d'aide à la procréation produisant des embryons humains, et proposait un moratoire

¹ Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques n°1 du 22 mai 1984.

² « *Considérant que nombre de propriétés biophysiques de l'être personnel apparaissent de façon progressive au cours du développement de l'embryon mais que, dès la conception, ce développement (...) a commencé, il a posé dans son premier avis le principe selon lequel l'embryon ou le fœtus doit être reconnu comme une personne humaine potentielle* ». Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques n°8 du 15 décembre 1986 p.35.

³ Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques n°8 du 15 décembre 1986 p.36.

⁴ Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques n°8 du 15 décembre 1986 p.3.

de trois ans concernant les recherches visant à la réalisation d'un diagnostic génétique (chromosomique, génique ou de sexe), avant réimplantation.

Loin de tout dogmatisme, le CCNE a sensiblement nuancé sa position, suivant les évolutions techniques et leurs applications, dans une logique se voulant plus pragmatique que véritablement utilitariste. Mais le CCNE s'est engagé beaucoup plus loin : constatant que « *les nouvelles techniques obligent à considérer séparément l'intérêt des patients, parents potentiels, et celui du futur enfant* »¹, il a jeté les bases d'une certaine autonomie de l'embryon, source d'un éventuel statut juridique propre.

Enfin, toujours dans un souci de limitation du recours à la manipulation de l'embryon, dans son avis du 18 juillet 1990², le CCNE persistait dans sa recommandation de ne pas entreprendre de diagnostic génétique avant réimplantation, estimant que les méthodes de diagnostic prénatal étaient fiables. Il redoutait la généralisation de l'utilisation « *de complaisance* » du diagnostic génétique, et rappelait les conditions pour les couples fertiles de recourir à une fécondation *in vitro* et les contraintes y afférant. C'était pourtant négliger la morbidité non négligeable (1% de fausses couches) des techniques nécessitant une amniocentèse, ainsi que les conséquences physiques et psychiques d'une interruption de grossesse.

Mais cet avis réservait une porte de sortie : « *Le développement des connaissances, l'ouverture de nouvelles voies pourraient, pendant les prochaines années, modifier l'état actuel. De nouvelles études seraient alors nécessaires qui fixeraient les règles éthiques qui devraient être respectées* ».

De la circonspection initiale fondée sur le concept de « *personne humaine potentielle* », la position du CCNE sur la protection de l'embryon humain a considérablement évolué, jusqu'à évoquer une certaine autonomie, au risque d'un certain utilitarisme. Mais par cette évolution, le CCNE n'a-t-il pas fait prévaloir les possibilités offertes par les évolutions techniques et les demandes de la recherche médicale sur les principes alors en vigueur ?

Force est de constater que le législateur de 1994 a suivi les avis du Comité, légalisant le diagnostic préimplantatoire.

¹ Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques. n°8 du 15 décembre 1986, p1 et 2.

² Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation n°19 du 18 juillet 1990.

Les textes européens

Les institutions européennes ont produit une grande quantité de documents en rapport de près ou de loin avec ce sujet, et notamment sur le statut de l'embryon. Mais il s'agit pour la plupart de textes relativement anciens, au regard des récents développements du Diagnostic préimplantatoire et de ses extensions.

Parmi les diverses recommandations du Conseil de l'Europe sur ce sujet, la plus éclairante reste celle de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe n°1100 de 1989 sur « *l'utilisation des embryons et fœtus humains dans la recherche scientifique* »¹, se référant expressément aux recommandations n°934 « *relative à l'ingénierie génétique* »² et n°1046 « *relative à l'utilisation d'embryon et fœtus humain à visée diagnostiques, thérapeutiques, scientifiques, industrielles et commerciales* »³.

En substance, ces textes préconisent la reconnaissance explicite au sein de la Convention européenne des droits de l'homme, d'un droit à un patrimoine génétique n'ayant subi aucune manipulation. Seules des interventions à des fins préventives ou curatives pouvant être autorisées chez l'homme, à l'exclusion des lignées germinales.

Suivant une conception très protectrice, ces textes recommandent de traiter le fœtus et l'embryon dans le respect de la dignité humaine, sans distinction des phases de son développement, et de définir sa protection juridique dès sa conception. En application de ces principes, ces textes posent des limites étroites à l'utilisation des embryons ou des fœtus humains dans le cadre de la recherche biomédicale.

Quant à l'utilisation des « *embryons préimplantatoires vivants* », ce point n'est abordé qu'en annexe, indiquant que les recherches *in vitro* sur les embryons viables ne devraient être autorisées que dans un but diagnostique à des fins préventives ou thérapeutiques, et à la condition que le patrimoine génétique ne soit pas altéré⁴, ce qui est le cas lors du double tri réalisé au cours de la procédure du « *bébé double espoir* ».

¹ Recomm. Ass. Parl. n°1100 du 2 février 1989, art. 9, B, IV, c.

² Recomm. Ass. Parl. n°934 du 26 janvier 1982.

³ Recomm. Ass. Parl. n°1046 du 24 septembre 1986.

⁴ Recomm. Ass. Parl. n°1046 du 24 septembre 1986, Annexe B.4.

Sur ce point, la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine¹, également élaborée dans le cadre du Conseil de l'Europe, reste floue.

Si son article 12 autorise la réalisation de tests prédictifs dans le but de détecter une prédisposition ou une susceptibilité génétique à une maladie, les articles 13 et 14 proscrivent respectivement toute intervention sur le génome humain et la sélection du sexe, sauf si elle a pour but « *d'éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe* », ce qui constitue l'une des indications du DPI en France.

Quant à la recherche sur l'embryon, son article 18 renvoie aux législateurs nationaux la responsabilité de l'autoriser ou non et, le cas échéant, « *d'assurer une protection adéquate de l'embryon* ». La portée de cet article est donc doublement limitée, et il paraît bien difficile de tirer un enseignement significatif de ce texte en matière de diagnostic préimplantatoire et de protection de l'embryon.

En renvoyant aux législateurs nationaux la responsabilité de légiférer, le Conseil de l'Europe entérine l'absence de consensus européen en matière d'utilisation et de recherche sur l'embryon, et surtout de son statut. Tout en mettant l'accent sur l'exigence d'une protection « *adéquate* », terme particulièrement imprécis, ce texte ne précise en rien à quel titre cette protection serait due, s'exonérant du même coup de tout débat de fond sur le statut de l'embryon humain en Europe.

En réalité, le Conseil de l'Europe, malgré les Recommandations de son Assemblée parlementaire, ne donne aucune indication sur sa conception du statut de l'embryon humain et laisse toute latitude aux législateurs nationaux pour éventuellement s'y consacrer².

Notons enfin que sur ce point, le Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale du 25 janvier 2005³ n'apporte pas plus de précision.

Dans notre pays, le législateur s'est prononcé sur ce sujet dès 1994 au moyen des premières lois dites de bioéthique. La législation nationale a dans un premier temps, légalisé le diagnostic préimplantatoire dans des conditions particulièrement strictes, avant d'élargir ses indications, toujours dans des conditions particulièrement restrictives.

¹ Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, STCE n°164. Oviedo le 4 avril 1997 (entrée en vigueur mais ni signée ni ratifiée par notre pays).

² Dictionnaire permanent Bioéthique et biotechnologies « *Diagnostic préimplantatoire* », mise à jour n°45 au 1^{er} août 2006.

³ Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif à la recherche biomédicale du 25 janvier 2005.

La légalisation du diagnostic préimplantatoire

La loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, a pour la première fois en France, autorisé la pratique du diagnostic préimplantatoire.

Elle le définit comme le « *diagnostic biologique* », (le terme préimplantatoire n'étant pas employé) effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, et ne l'autorise qu'à titre exceptionnel selon les termes de l'article L.2131-4 du Code de santé publique : « *Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro n'est autorisé qu'à titre exceptionnel* », et dans le respect de certaines conditions.

C'est le décret n°98-216 du 24 mars 1998¹, et l'arrêté ministériel du 16 juin 1998², qui ont permis son application en précisant les conditions de réalisation du DPI, ainsi que les obligations respectives des soignants et des futurs parents.

Les conditions imposées aux praticiens et aux établissements de santé autorisés à mettre en œuvre les techniques de diagnostic préimplantatoire sont particulièrement strictes.

Préalablement à la mise en oeuvre du DPI, une attestation de l'indication à recourir à cette technique doit être délivrée par le généticien du centre de diagnostic prénatal, après concertation multidisciplinaire. Le couple est informé que seule l'anomalie génétique susceptible d'être transmise à l'enfant à naître sera recherchée³, conformément à l'article L.2131-4 du Code de santé publique : « *le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter* ».

Le praticien chargé de l'analyse génétique est tenu d'informer le couple du déroulement de la procédure de diagnostic génétique et du degré de fiabilité des analyses⁴. Préalablement au prélèvement cellulaire de l'embryon, il devra se faire communiquer le consentement écrit du couple et l'attestation délivrée par le généticien⁵.

Le DPI proprement dit, c'est-à-dire après obtention des embryons, nécessite en réalité deux manipulations : tout d'abord, le prélèvement de cellules, ou biopsie. Après ouverture de la membrane pellucide à l'aide d'un laser, une ou deux cellules embryonnaires sont prélevées.

¹ JO du 27/03/98 p. 4624.

² JO du 25/06/98 p. 9626.

³ Article R.2131-23 du Code de santé publique.

⁴ Article R.2131-24 du Code de santé publique.

⁵ Article R.2131-25 du Code de santé publique.

La seconde étape est l'analyse de ces cellules par des techniques de cytogénétique ou de génétique moléculaire, selon la pathologie en cause, explicitement visées par la loi du 6 août 2004.

L'établissement doit donc être agréé pour ces deux activités, après avis de la Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal (CNMBRDP) comme le prévoyait l'article R.2131-27 Code de santé publique, devenue l'Agence de la Biomédecine depuis les lois de 2004. En France, trois centres ont, à ce jour, reçu cet agrément.

Enfin, l'établissement est tenu de rédiger chaque année un rapport d'activité¹, et les praticiens doivent être agréés par la nouvelle Agence de la biomédecine.

Les conditions pour qu'un couple bénéficie des techniques du diagnostic préimplantatoire, c'est-à-dire les indications, ont également été précisées par la loi de 1994. Le couple doit avoir « *une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* ». A cet égard, devront être « *préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents (...) l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie* »².

Les deux parents doivent naturellement consentir par écrit à la réalisation du diagnostic, après avoir reçu l'ensemble des informations sur le déroulement pratique et les résultats attendus des analyses.

Enfin, et dans la mesure où le couple va bénéficier des techniques d'aide médicale à la procréation afin d'obtenir un nombre suffisant d'embryons et de réaliser les tests biologiques avant le transfert *in utero*, il doit, à l'instar de tout couple bénéficiant d'une fécondation *in vitro*, répondre aux exigences détaillées aux articles L.2141 et suivants du Code de santé publique: « *l'homme et la femme formant le couple doivent être vivants en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans et consentant préalablement au transfert des embryons* »³.

Notons à ce titre, que la législation permet désormais l'accès aux techniques d'aide médicale à la procréation des couples bénéficiant d'un diagnostic préimplantatoire. En effet, afin de permettre la réalisation du DPI et de ses extensions, la loi de bioéthique de 2004 a étendu les

¹ Article R.2131-32 du Code de santé publique.

² Article L.2131-4 du Code de santé publique.

³ Article L.2141-2 du Code de santé publique

indications de l'aide médicale à la procréation. Elles sont désormais doubles : le traitement de la stérilité, et le risque de transmission d'une affection grave, aux termes de l'article L.2141-2 du Code de santé publique : « *l'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité* »¹. C'est cette dernière indication, indépendante de tout problème de stérilité, qui permet le DPI et la pratique du « *bébé double espoir* ».

Dans la législation française, le diagnostic préimplantatoire fait l'objet non seulement d'un encadrement législatif particulièrement strict, d'un contrôle de l'autorité administrative (autorisation des établissements, agrément des praticiens), mais également d'une protection accrue des usagers au travers d'un renforcement de l'obligation d'information et d'un consentement écrit. Ceci se justifie à la fois par les nombreuses interrogations que cette procédure suscite, ainsi que la nécessité de protéger les couples du fait de l'absence de nécessité thérapeutique.

Cependant, le législateur de 1994 a autorisé cette procédure, dont l'objet principal est pour la première fois l'embryon humain, ce qui n'a pas manqué de susciter un vif débat. Cette démarche n'a pas été unanimement comprise ou acceptée, le risque étant pour ses détracteurs, une dérive utilitariste dans l'utilisation et la conception de l'embryon humain, et que son statut ne soit uniquement déduit des possibilités techniques et des limites imposées par les pratiques médicales². Or dans un processus démocratique n'est ce pas plutôt à la société dans son ensemble de définir ses propres valeurs et d'en accepter les éventuelles transgressions ?

De ce fait, les articles de la loi de 1994 concernant le DPI ont été contestés devant le Conseil constitutionnel. Il a été reproché au législateur de violer le droit à la vie, le principe du respect dû à l'être humain dès le commencement de « *sa* » vie³, le principe de protection du matériel génétique de l'être humain et le principe d'égalité en autorisant la sélection des individus en fonction de leur héritage génétique, insinuant la crainte d'une dérive eugénique.

¹ Article L2141-2 alinéa 1 et 2 du Code de santé publique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

² En ce sens, voir Dictionnaire permanent Bioéthique et biotechnologies « *Diagnostic préimplantatoire* », mise à jour n°45 au 1^{er} août 2006, p. 764.

³ Article 16 du Code civil dans sa rédaction issue de la loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

Dans son avis du 27 juillet 1994, le Conseil constitutionnel a uniquement répondu sur la sélection d'embryons, estimant qu'aucun principe à valeur constitutionnelle ne consacre, en France, la protection du matériel génétique humain, et que l'ancien article L.162-17 du Code de santé publique ne concernait que les diagnostics effectués à partir de cellules prélevées sur un embryon *in vitro* et non pas sur l'embryon lui-même¹. Les autres objections soulevées par la légalisation relative au diagnostic préimplantatoire sont restées sans réponse.

Une tendance à l'extension du diagnostic préimplantatoire

Malgré les nombreuses interrogations nées de la légalisation de cette pratique et de la réserve initiale du CCNE, cette dernière instance², l'Académie nationale de médecine³, et l'Ordre national des médecins⁴ ont, dès 1998, étudié l'élargissement des indications du DPI dans leurs propositions de révision des premières lois de bioéthique.

Saisi de deux questions concernant l'extension des indications du diagnostic préimplantatoire, le CCNE a détaillé son point de vue dans l'avis n°72 en date du 4 juillet 2002.

La première question datait du 5 février 2001. Il s'agissait de recueillir l'avis du CCNE concernant un couple appartenant à une famille touchée par la maladie de Fanconi (maladie monogénique autosomique récessive se traduisant par une aplasie médullaire progressive à partir d'environ 6 ans et aboutissant au décès par insuffisance médullaire, cancer oropharyngé ou hémopathie aigue). Une FIV, puis un double tri d'embryon, devaient sélectionner des embryons indemnes de la maladie, et HLA compatibles avec un enfant déjà né et atteint de la maladie en vue d'une greffe de cellules souches prélevées sur le cordon du nouveau né.

Dans sa réponse, le CCNE n'a pas relevé d'objection majeure à cette indication. Il s'est néanmoins montré prudent, soulevant de nombreuses et complexes questions, notamment le détournement des indications de l'aide médicale à la procréation et le tri d'embryon (sur lesquelles nous reviendrons), mais n'y opposait que le fait qu'il ne soit pas autorisé : « *La fonction du DPI selon la loi, est de choisir un embryon qui ne soit pas affecté par une maladie génétique grave à l'exclusion de toute autre caractéristique non pathologique. Si le DPI devait aboutir à ce que, parmi des embryons indemnes de la maladie, soient choisis ceux qui,*

¹ Cons. constit. 27 juillet 1994 n°94-943.

² Avis du CCNE n°60 du 25 juin 1998 : Réexamen des lois de bioéthique.

³ Propositions de l'Académie nationale de Médecine du 23 juin 1998 en vue du réexamen des lois de bioéthique.

⁴ Proposition de l'Ordre des médecins de juin 1998 sur la révision des lois de bioéthique de 1994.

en raison de leur compatibilité immunologique procureraient un avantage thérapeutique pour un enfant malade déjà né, on serait alors en dehors des indications de la loi »¹.

Quant au tri d'embryon sur des critères biologiques, le CCNE estimait que le point crucial n'était pas dans son principe, mais dans les critères de choix : *« Si l'on ne choisit pas, on laisse faire le hasard. Or en quoi laisser faire le hasard serait-il plus moral qu'un choix délibéré ? La question est plutôt celle des critères de choix »².*

La seconde question posée au CCNE le 27 avril 2001, était celle d'un recours au DPI de parents appartenant à une famille atteinte de la maladie de Huntington (maladie génétique à triplets répétés à l'origine d'une démence et de mouvements anormaux se développant à partir de 50 ans), afin de leur permettre de donner naissance à un enfant exempt de la maladie, mais ne souhaitant pas connaître leur propre statut génétique. Or, la loi de 1994 précisait explicitement que l'anomalie génétique responsable de la maladie devait être *« préalablement et précisément identifiée chez l'un des parents »³.*

En d'autres termes, la question était de savoir si le recours au DPI pouvait se justifier au regard d'un droit individuel des parents à ne pas savoir, d'autant plus qu'un test prénatal est possible en cas de présence de l'anomalie chez l'un des parents.

Même si la complexité de cette situation incite le CCNE à la plus grande prudence, *« il n'est pas dans l'intention du CCNE d'ériger dans ce domaine une doctrine censurante ou permissive (...) mais plutôt de faire prendre conscience de la gravité des enjeux majeurs que constitue toujours dans ce domaine (...) »⁴, là encore il ne soulève pas d'objection majeure, y compris en terme de coût : « la protection absolue du droit individuel de ne pas savoir n'est pas sans conséquence (...) Cette préoccupation de coût doit rester seconde par rapport au devoir de solidarité, surtout envers les populations les plus vulnérables »⁵.*

Force est de constater que le législateur de 2004 s'est fait l'écho de ces positions, puisqu'il a étendu le régime du DPI en étendant ses indications aux situations abordées dans cet avis (et uniquement à celles-ci), légalisant par conséquent la pratique du *« bébé double espoir »*.

¹ Réflexion sur l'extension du Diagnostic préimplantatoire, avis n°72 du 4 juillet 2002, p.4.

² Réflexion sur l'extension du Diagnostic préimplantatoire, avis n°72 du 4 juillet 2002, p.6.

³ Article L.2131-4 du Code de santé publique.

⁴ Réflexion sur l'extension du Diagnostic préimplantatoire, avis n°72 du 4 juillet 2002, p.13.

⁵ Réflexion sur l'extension du Diagnostic préimplantatoire, avis n°72 du 4 juillet 2002, p.13.

Les nouvelles indications du diagnostic préimplantatoire

La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, révisant la loi du 29 juillet 1994, a ajouté à l'unique indication antérieure et dans les mêmes conditions, deux nouvelles possibilités de recourir au diagnostic préimplantatoire.

La première, dans le cas où l'un des parents aurait « *des ascendants immédiats* » atteints « *d'une maladie gravement invalidante à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital* », par exemple la maladie de Huntington¹, qui avait justement fait l'objet d'une étude casuistique par le CCNE dans son avis n°72.

La raison principale de cette extension est qu'il est désormais possible de détecter chez un embryon la présence d'une anomalie génétique présente chez les grands-parents, tout en évitant de tester les parents, préservant ainsi leur « *droit individuel à ne pas savoir* ».

Cet argument appelle quelques remarques.

Suivant un mouvement jurisprudentiel commun à la Cour de cassation² et au Conseil d'Etat³, la loi du 4 août 2002 sur le droit des malades a considérablement étendu l'obligation d'information des professionnels de santé vis-à-vis des usagers, précisé son contenu jusqu'à rendre cette information opposable aux soignants⁴, et subordonné tout acte de nature médicale au consentement éclairé de la personne s'y prêtant⁵.

L'article L.1111-2 du Code de santé publique confirme son inspiration autonomiste fondé sur la liberté individuelle de la personne concernée en lui permettant de ne pas être informée si elle ne le souhaite pas : « *La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission* »⁶

L'article 35 Code de déontologie médicale, second fondement de l'obligation d'information, véhicule des principes sensiblement différents. S'il exige également des médecins un devoir d'information et d'adhésion au soin, il prévoit à son deuxième alinéa la possibilité pour le

¹ Article L.2131-4 alinéa 3 du Code de santé publique.

² Cass. Civ. 1^{ère} du 7 octobre 1998 n°97-1027.

³ Cons. d'Etat du 5 janvier 2000, D. 2000 IR 28, JCP 2000, II, 10271.

⁴ Article L.1111-2 du Code de santé publique.

⁵ Article L.1111-4 du Code de santé publique.

⁶ Article L.1111-2 du Code de santé publique, alinéa 4.

médecin de ne pas délivrer l'ensemble de l'information pour des raisons « *légitimes* » que lui seul apprécie¹, laissant ainsi aux praticiens une indispensable marge de manœuvre.

Enfin, du fait de ses caractéristiques biologiques et de son caractère symbolique, le substrat biologique de l'information génétique bénéficie, dans la législation française, d'une protection spécifique, notamment au travers d'un consentement renforcé. L'article 16-10 du Code civil dispose ainsi, que « *le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité* »².

Or la loi et le Code de déontologie médicale encadrent un droit positif à l'information conçu comme absolu, mais qui s'inspirent de principes sensiblement distincts.

La loi d'inspiration autonomiste s'appuie sur la liberté individuelle et reconnaît comme corollaire du droit à l'information, un « *droit à ne pas savoir* », invoqué par le CCNE dans son Avis n°72. Alors que le Code de déontologie médicale laisse aux médecins une indispensable marge de manœuvre leur permettant de s'adapter à la spécificité de chaque situation.

Ici, le recours au DPI revient à sélectionner des embryons, tout en évitant à l'un des parents de connaître son statut génétique sur les fondements du respect de sa liberté individuelle, ce qui ne manque pas de soulever des interrogations. Si cela peut sembler légitime au premier abord du point de vue du couple demandeur, il n'est pas sûr que le recours à cette technique résolve les difficultés liées à cette situation. En effet, si le DPI révèle que certains embryons sont atteints, le parent saura *de facto* qu'il est également porteur de l'anomalie génétique. A l'inverse, si les embryons se révèlent indemnes, on ne peut exclure que le parent soit tout de même porteur du gène défaillant en vertu des lois statistiques de transmission de l'information génétique.

Par ailleurs, rappelons que la réalisation d'un DPI constitue une alternative possible au diagnostic prénatal, également lorsque le parent connaît son statut.

Cette situation est si complexe, que le CCNE lui-même a renoncé à toute doctrine, cherchant uniquement à faire prendre conscience des enjeux de cette question. Ces réserves n'ont pas

¹ « *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic graves, sauf dans les cas où l'affection dont il est atteint expose les tiers à un risque de contamination* ».

² Article 16-10 alinéa 2 du Code de santé publique, loi n°94653 du 29 juillet 1994.

empêché le législateur de trancher. Ce sera aux parents et praticiens qu'il reviendra d'affronter la réalité de cette situation.

De 1998, année de publication des décrets d'application de la loi de 1994 à 2004, plusieurs autorisations dans le monde de création de « *bébés médicaments* », traduction de « *designer babies* » ont été délivrées, et les expériences menées à terme. Le 29 août 2000 naissait ainsi Adam¹ aux Etats-Unis, conçu pour être compatible avec sa sœur atteinte d'une anémie de Fanconi en vue d'une greffe de cellules souches prélevées sur le sang du cordon ombilical de Adam. En 2002, un couple Britannique a également conçu aux Etats-Unis un enfant par tri génétique, car la procédure n'avait pas été autorisée en Grande-Bretagne, l'aîné souffrant de bêta thalassémie.

Ainsi, permettre par la FIV et le DPI à un couple que l'on sait porteur d'une maladie génétique grave constitue un premier espoir. Et permettre à ce deuxième enfant de participer au traitement de son aîné atteint, constitue un second espoir². C'est ce qu'autorise désormais la législation, depuis la loi du 6 août 2004 aux termes du nouvel article L.2131-4-1 du Code de santé publique³.

S'agissant du champ des pathologies concernées, la loi vise « *une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic* », mais dont « *le pronostic vital (...) peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon in utero, conformément à l'article 16-3 du Code civil* ».

Pour mémoire, l'article 16-3 du Code civil précise les finalités de toute intervention médicale sur le corps humain : « *il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui* »⁴, par dérogation au principe d'inviolabilité du corps humain qui concourt à la primauté de la personne et à la sauvegarde de sa dignité, affirmés à l'article 16 du Code civil⁵.

¹ Designer babies, BMJ 2000 ; 321 (7268) : 1040.

² Du « bébé médicament » au « bébé double espoir », Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) p.828-832.

³ Inséré par la loi n°2004-800 du 6 août 2004 art. 23 6° Journal Officiel du 7 août 2004.

⁴ Article 16-3 alinéa 1 du Code civil.

⁵ « *La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* ».

En d'autres termes, le législateur de 2004 rappelle explicitement que la protection de la dignité du « *bébé double espoir* » doit prévaloir sur son utilité pour l'enfant malade. La thérapeutique mise en œuvre ne doit donc pas porter atteinte à son intégrité. En pratique, le sang du cordon ombilical (contenant des cellules souches) sera prélevé à la naissance, ce qui constitue une technique non invasive.

En magnifiant ainsi cet embryon, puis le nouveau né « *double espoir* », et en rappelant expressément les principes du droit de la santé qui le protège, c'est-à-dire la dignité de la personne humaine et l'inviolabilité du corps humain, le législateur a souhaité minimiser les risques utilitaristes liés à cette nouvelle indication du DPI.

Aux termes de l'article L.2131-4 du Code de santé publique, la première indication et l'objet principal du DPI de 1994 sont de « *rechercher l'affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter* ».

En application des dispositions du nouvel article L.2131-4-1, il s'agit désormais également de permettre l'application d'une thérapeutique à un enfant malade, ce qui constitue une nouvelle finalité du DPI.

Dans son indication initiale, si les termes de la loi autorisant le DPI sont sans équivoque, on peut tout de même se demander dans quelle mesure cette technique pourrait avoir pour objet de rechercher les moyens de traiter une affection chez l'embryon, alors que la condition primordiale de sa prescription suppose le risque de transmettre une « *une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* »¹, ou bien la connaissance chez un ascendant d'« *une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital* »².

Rappelons par ailleurs que le transfert d'un embryon qui aurait pu être guéri, c'est-à-dire manipulé est interdit³. Encore faudrait-il aussi que le couple accepte le transfert d'un embryon manipulé, plutôt qu'un embryon indemne ayant fait l'objet d'une sélection.

Le DPI a donc pour objet principal la recherche de l'affection et sa prévention au moyen d'une sélection d'embryons dépourvus de l'anomalie génétique, en vue du transfert *in utero* d'embryons dépourvus de la maladie.

La référence à la finalité thérapeutique du DPI à l'article L.2131-4 du Code de santé publique s'applique donc uniquement au cas « *exceptionnel* » du « *bébé double espoir* », qui permet à

¹ Article L2131-4 alinéa 2 du Code de santé publique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

² Article L2131-4 alinéa 3 du Code de santé publique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

³ Article L.2151-5 du Code de santé publique.

l'enfant atteint de bénéficier d'une greffe de cellules souches prélevées sur le cordon ombilical.

Enfin, la loi précise, que les embryons chez lesquels l'anomalie génétique a été mise en évidence, et qui ne seraient donc pas transférés, car ne faisant pas l'objet « *d'un projet parental* », selon la terminologie du législateur peuvent faire l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L.2151-5 du Code de santé publique¹.

Quand aux embryons sains surnuméraires éventuels, ils peuvent faire l'objet d'une cryoconservation dans le cadre du « *projet parental* », dans les mêmes conditions que pour toute aide médicale à la procréation.

Aspects pratiques du diagnostic préimplantatoire

La loi du 6 août 2004 précise certains des aspects pratiques du DPI, notamment l'information du couple, le recueil du consentement, la procédure administrative et la réalisation du diagnostic.

Conformément aux principes du droit médical, cette pratique requiert le consentement du couple, éclairé par une information adéquate, dont le contenu se trouve explicité par le décret du 22 décembre 2006² permettant l'application de la loi du 6 août 2004.

Nous avons vu que la loi exigeait une attestation écrite du généticien confirmant l'indication à un DPI. A ce stade, « *le couple est informé que seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise peut être recherchée chez l'embryon* »³, en application des articles L.2131-4 et L.2131-4-1 du Code de santé publique.

Compte tenu de l'absence de nécessité thérapeutique pour le couple, les praticiens sont soumis à une obligation d'information renforcée portant autant sur les contraintes des techniques d'aide médicale à la procréation⁴, que sur le déroulement du diagnostic préimplantatoire proprement dit : « *avant la mise en oeuvre de l'assistance médicale à la procréation permettant la fécondation in vitro (...), les praticiens agréés (...) précisent au*

¹ Article L2131-4 alinéa 7 du Code de santé publique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

² Décret n°2006-1661 du 22 décembre 2006 art. 3 I, III Journal Officiel du 23 décembre 2006.

³ Article R.2131-23 alinéa 1, décret n°2006-1661 du 22 décembre 2006 art. 3 I, II Journal Officiel du 23 décembre 2006.

⁴ Conformément aux articles L.2141-1 et suivants du Code de santé publique.

couple les contraintes médicales et techniques qui permettront d'aboutir à ce diagnostic. Le praticien agréé (...) informe le couple des différentes phases du diagnostic génétique et du degré de fiabilité des analyses »¹.

Le couple reçoit donc l'information à la fois des généticiens, et des praticiens agréés pour le DPI. La terminologie « *contraintes médicales* » de l'article R.2134 semble faire référence aux risques graves encourus par la personne se soumettant aux techniques d'aide médicale à la procréation, conformément aux principes du droit de la santé².

Notons encore qu'aucune modalité de diffusion de l'information médicale n'est précisée par la loi.

S'agissant du consentement, il doit s'exprimer par écrit et doit être recueilli des deux membres du couple : « *Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic* »³, « *avant la mise en oeuvre de l'assistance médicale à la procréation* »⁴, ce qui constitue la procédure pour toute les indications au DPI.

Le consentement est recueilli par « *un des praticiens* »⁵ sur présentation de l'attestation et après les entretiens d'information.

Le consentement doit être exprimé « *sur un formulaire dont le contenu est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine* »⁶.

Le législateur a choisi de renforcer la procédure de consentement pour cet acte. Donnée avant l'obtention des embryons, il vaut donc autant pour les techniques d'assistance médicale à la procréation auxquelles se soumet le couple alors qu'il est normalement fertile, que pour les analyses génétiques sur les embryons, constituant le DPI proprement dit.

Enfin la procédure du « *bébé double espoir* » est également « *soumise à la délivrance d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine* »⁷ après une étude casuistique.

Quant à la réalisation pratique du DPI, la loi n'en précise pas toutes les modalités, mais ce n'est pas non plus son objet. Tout au plus est-il précisé que le DPI est effectué à partir de

¹ Article R.2131-24 alinéas 3 et 4 du Code de santé publique, décret n°2006-1661 du 22 décembre 2006.

² Voir article L.1111-2 du Code de santé publique.

³ Article L2131-4 alinéa 4 du Code de santé publique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

⁴ Article R.2131-25 alinéa 1 du Code de santé publique, décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006.

⁵ Article R.2131-25 alinéa 1 du Code de santé publique, décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006.

⁶ Article R.2131-25 alinéa 1 du Code de santé publique, décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006.

⁷ Article L2131-4-1 alinéa 6, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

cellules prélevées sur l'embryon : « *le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro* »¹.

Le décret précise que le praticien responsable du prélèvement de cellule n'est habilité à l'effectuer qu'au vu de l'attestation écrite délivrée par le généticien et du consentement du couple.

Les cellules prélevées sont ensuite transmises à l'équipe responsable des analyses autorisées, « *de cytogénétique, y compris moléculaire* » et « *les analyses de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires* »², effectuées également au vu de l'attestation de l'indication au DPI et du formulaire de consentement du couple³.

Comme nous l'avons noté, la légalisation du « *bébé double espoir* » ne s'est pas accompagnée d'un débat public suffisant au regard de ses implications, en terme surtout d'utilisation de l'embryon humain.

Le législateur a souhaité que cette procédure garde un caractère « *exceptionnel* ». Il l'a donc assortie d'indications médicales strictes, d'une protection accrue du couple par l'intermédiaire d'une obligation d'information renforcée et d'un consentement écrit, mais également d'un contrôle administratif. Au final, on peut estimer que c'est l'Agence de biomédecine qui délivre l'autorisation de réalisation de cette procédure.

L'autorisation des activités de diagnostic préimplantatoire

La loi du 6 août 2004 n'autorise le DPI et donc le « *bébé double espoir* » que dans les établissements spécifiquement agréés par la nouvelle Agence de biomédecine, créée par le nouvel article L.2131-4 du Code de santé publique. L'autorisation porte séparément sur les deux procédures nécessaires au DPI : le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu après fécondation *in vitro* et l'analyse génétique sur les cellules prélevées.

L'autorité administrative désigne également, par un agrément individuel, les praticiens responsables de ces activités.

¹ Article L2131-4 alinéa 1 du Code de santé publique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

² Article R.2131-22-2 alinéas 3 & 4 du Code de santé publique, décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006

³ Voir Article R.2131-25 alinéa 3, décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006.

Pour être autorisé au prélèvement de cellules embryonnaires, l'établissement doit être agréé, en application des articles L.2142-1 et R.2142-1 et suivants du Code de santé publique, à la fécondation *in vitro* ainsi qu'à la micromanipulation, comme le prévoit l'article R.2131-29 du même Code.

De même, l'analyse génétique sur les cellules embryonnaires est encadrée, puisqu'elle exige un agrément spécifique, en application de l'article L.2131-1 du Code de santé publique pour les analyses de cytogénétique et de génétique moléculaires, seules autorisées au premier et deuxième alinéa de l'article R.2131-27 du Code de santé publique.

Pour chacune de ces activités, les établissements sont agréés par le ministère de la santé, après avis de l'Agence de biomédecine, pour une durée de trois ans¹.

Seuls les praticiens spécialement autorisés par l'Agence de biomédecine sont habilités au DPI, selon l'article L.2131-4-2 du Code de santé publique². Ils doivent remplir les conditions fixées par décret³, et « posséder une expérience particulière dans le prélèvement embryonnaire, jugée suffisante au regard des critères définis par le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine »⁴.

De la même manière, les praticiens responsables de l'analyse génétique doivent remplir les conditions listées par le Code de santé publique à l'article R.2131-4, et notamment posséder une expérience suffisante dans ce domaine.

Notons encore que le nom de ces praticiens doit faire l'objet d'une déclaration à l'Agence de biomédecine qui a délivré l'autorisation, et que l'ensemble de ces activités est placé sous la responsabilité de ces praticiens. Ainsi, ils sont les seuls à pouvoir signer les comptes rendus des analyses⁵.

¹ Article R.2131-27 du Code de santé publique.

² Article L2131-4-2, loi n° 2004-800 du 6 août 2004 : « Sont seuls habilités à procéder au diagnostic prénatal et au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* les praticiens ayant été agréés à cet effet par l'Agence de la biomédecine mentionnée à l'article L. 1418-1 dans des conditions fixées par voie réglementaire.

Le nom des praticiens agréés chargés d'exercer les activités mentionnées au présent article fait l'objet d'une déclaration à l'autorité administrative qui a délivré l'autorisation mentionnée aux articles L.2131-1 ou L.2131-4 ».

³ Article R.2131-28 du Code de santé publique.

⁴ Article R.2131-30 alinéa 2 du Code de santé publique.

⁵ Article R.2131-27 du Code de santé publique.

Les sanctions

La loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain a inséré au sein du livre V du Code pénal un Titre premier consacré aux infractions dans le domaine de la santé publique. Le Chapitre premier est ainsi intitulé « *des infractions en matière d'éthique biomédicale* », et a été complété par la loi n°2004-800 du 6 août 2004, qui précise les sanctions auxquelles s'exposent les contrevenants aux obligations dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire.

La loi prévoit des sanctions spécifiques, punissant par exemple de deux ans d'emprisonnement et de 30.000 euros d'amende le fait de méconnaître les dispositions des articles L.2131-4 et L.2131-4-1 du Code de santé publique, c'est-à-dire de pratiquer un diagnostic préimplantatoire sans les autorisations nécessaires¹.

De plus, les personnes reconnues coupables de cette infraction sont passibles d'une peine complémentaire d'un maximum de dix ans d'emprisonnement, et d'une interdiction d'exercer leur activité professionnelle².

Sur le plan administratif, l'établissement agréé s'expose au retrait de ses autorisations si des manquements aux dispositions réglementaires devaient être constatées, mais également à des poursuites pénales.

En effet, depuis le 31 décembre 2005, et l'entrée en vigueur de la loi du 9 mars 2004, la responsabilité pénale des personnes morales peut être recherchée pour toutes les infractions commises. Les peines encourues allant de l'amende à l'interdiction (temporaire ou définitive) d'exercer l'activité professionnelle à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.³

La légalisation du DPI en 1994, puis l'extension de son indication initiale au « *bébé double espoir* », soulève de multiples interrogations.

Le législateur a souhaité conserver à cette procédure un caractère « *exceptionnel* » en multipliant les protections. Cherchant à minimiser les conséquences utilitaristes du « *bébé double espoir* », il fait explicitement référence à l'inviolabilité du corps humain concourant à

¹ Articles L.2161-2 du Code de santé publique et 511-21 du Code pénal.

² Articles L.2164-1 du Code de santé publique et 511-27 du Code pénal.

³ Articles 511-28, 131-38 et 131-39 du Code pénal, d'après Dictionnaire permanent Bioéthique et biotechnologies, mise à jour 45 du 1^{er} août 2006, p. 767.

la protection de la dignité de la personne humaine, principes fondamentaux du droit médical, au sein même de l'article L.2131-4-1 du Code de santé publique. Il instaure également des procédures médicales et administratives complexes : décision multidisciplinaire, attestation d'un généticien, obligation d'information renforcée, consentement écrit des deux membres du couple, examen casuistique de l'autorité administrative, agrément séparé des établissements et des praticiens.

Mais il n'en demeure pas moins une réalité : cette nouvelle indication du DPI autorise pour la première fois en France un double tri d'embryon (non atteint d'une maladie transmissible et compatibilité avec un aîné) en vue d'obtenir des embryons présentant un intérêt thérapeutique pour autrui, ce qui soulève de nombreuses questions. Certaines sont spécifiquement liées à la finalité du « *bébé double espoir* », telles que la place de l'enfant dans la fratrie et le champ des pathologies concernées.

D'autres concernent la technique elle-même du diagnostic préimplantatoire, l'extension du recours aux techniques d'aide médicale à la procréation, et l'inévitable question du statut de l'embryon humain.

Dans une seconde partie, nous discuterons de l'ensemble des problématiques soulevées par la procédure du « *bébé double espoir* » à partir du point de vue des praticiens concernés. Nous verrons ainsi que la place de l'enfant au sein de sa famille, constitue l'une des questions centrales, et que pour y répondre, la représentation nationale a opté, au moyen du concept de « *projet parental* », pour une solution unique et originale, permettant de préserver la dignité de l'enfant à naître et d'éviter un certain utilitarisme.

Mais nous verrons également, que finalement, ce sont les contraintes techniques de cette procédure qui limitent sa mise en œuvre.

- **Méthodologie**

Dans le cadre de l'évaluation des pratiques médicales, et afin de confronter la réglementation sur le « *bébé double espoir* » aux pratiques, j'ai été amené à rencontrer certains des acteurs concernés par cette activité.

A cette occasion, un questionnaire a été établi. Il aborde d'une part, les questions techniques et organisationnelles liées à cette procédure, y compris le contenu et le support de l'information dispensée au couple, ainsi que les modalités de recueil du consentement, et d'autre part, les problématiques plus particulièrement éthiques, notamment la place de l'enfant au sein de la famille, les conséquences sur le statut de l'embryon et le devenir des embryons sains non compatibles - sujet s'étant avéré problématique pour certains.

Ce questionnaire est reproduit *in extenso* en page suivante.

Il s'adresse aux personnes directement impliquées dans la prise de décision et la réalisation de cette procédure : généticiens, médecins responsables d'un centre d'aide médicale à la procréation et biologistes réalisant la fécondation *in vitro* et la biopsie embryonnaire.

En pratique, les entretiens se sont déroulés sur un mode semi directif.

En France, trois centres sont agréés par le Ministère de la santé, après avis de l'Agence de biomédecine, pour la réalisation du DPI et donc susceptibles de réaliser la procédure du « *bébé double espoir* ». Il s'agit du centre de Paris-Clamart, constitué du département d'aide médicale à la procréation de l'Hôpital Antoine Bécère de Clamart dirigé par le Professeur René Frydman et du service de génétique médicale du Professeur Arnold Munnich à l'hôpital Necker de Paris, du centre de Strasbourg constitué du service de PMA du Professeur Israël Nisand et du Professeur Stéphane Viville, ainsi que du centre de Montpellier constitué du service de gynécologie du Professeur Bernard Hedon et enfin, du centre d'aide médicale à la procréation coordonné par le Docteur Tal Anahory.

Certains praticiens exerçant en province, l'organisation d'une rencontre s'est avérée difficile. Les entretiens se sont donc déroulés par téléphone (Pr. Viville et Dr. Anahory).

Pour des raisons de proximité géographique, les premières entrevues ont été organisées au centre de Paris-Clamart où j'ai pu rencontrer le Pr. René Frydman, responsable du service de gynécologie obstétrique et d'aide médicale à la procréation, le Dr. Nelly Frydman, biologiste responsable de l'activité de diagnostic préimplantatoire et de la biopsie embryonnaire, et le Dr. Julie Stefann, généticien à l'hôpital Necker.

Il s'avère que le centre de Paris-Clamart est pour le moment le seul à mettre en œuvre la procédure du « *bébé double espoir* ». Les deux autres centres agréés, de Strasbourg et de Montpellier, ne souhaitant pas, pour l'instant, mettre en œuvre ce procédé.

De ce fait, et compte tenu de la distance géographique, seuls les praticiens responsables de cette activité ont été contactés par téléphone, afin de discuter des raisons de ce refus, les questions ayant trait à l'organisation pratique, comme l'accueil des familles, étant sans objet.

Questionnaire

DEROULEMENT PRATIQUE

- Existe-t-il dans votre centre un protocole particulier ?
- Qui propose cette technique aux parents (gynécologue, généticien, autre, ...) ?
- Quelle est la composition de la réunion multidisciplinaire ?
- Quel est aujourd'hui le champ des pathologies concernées par cette technique ?
- Combien et quels interlocuteurs rencontrent les parents (gynécologue, généticien, biologiste, psychologue, assistante sociale) ? Seuls ou séparément ?
- Les parents disposent-ils d'un délai de réflexion et de combien ?
- Quelle information est donnée aux parents ? Sous quelle forme ?
- Sous quelle forme est recueilli le consentement ?
- L'enfant atteint est-il vu ? Si oui que lui dit-on ? Le secret est-il gardé ? Qu'en pensez-vous ?
- Quelles sont les contraintes techniques liées à cette procédure ?
- Avez-vous rencontré d'autres problèmes ?

QUESTIONS ETHIQUES

- Selon vous, quelle est la place de cet enfant dans la famille ?
- Quelles sont les conséquences de cette procédure sur le statut de l'embryon humain ?
- Estimez vous que le second tri d'embryon sur des critères uniquement biologiques (HLA) est une pratique eugénique ?
- Que pensez-vous du devenir des embryons sains non compatibles ?
- Cette technique est-elle proposée à tout le monde ? Y a t il eu des familles considérées non aptes et pour quelle raison (âge, psychologique, sociale ou autre) ?
- D'autre(s) question(s) ont-elles été soulevées ?

- **Entretiens et discussion**

Notons d'emblée qu'à ce jour, et cela constitue une limite importante à ce travail, aucun « *bébé double espoir* » n'est encore né sur le territoire français, le décret d'application de la loi du 6 août 2004 étant relativement récent (il date du 22 décembre 2006). A ce jour, les premiers dossiers sont en cours de constitution par le centre de Paris-Clamart et d'instruction par l'Agence de biomédecine, les centres de Strasbourg et de Montpellier également agréés pour le DPI ne souhaitant pas, pour l'instant, mettre en œuvre cette procédure, pour des raisons que nous détaillerons.

Les différents entretiens m'ont à la fois permis de me rendre compte des limites techniques de cette procédure, de m'entretenir des différentes questions éthiques qu'elle soulève avec les acteurs de terrain, mais également de comprendre les motifs de refus des centres de Strasbourg et de Montpellier.

Nous discuterons donc de l'ensemble des aspects pratiques et éthiques de la procédure de « *bébé double espoir* » du point de vue des praticiens concernés, essentiellement du centre de Paris-Clamart. Puis, nous détaillerons également les objections des centres de Strasbourg et de Montpellier.

Trois entretiens ont pu être menés au centre de Paris-Clamart : avec le Pr. René Frydman, responsable du service de gynécologie obstétrique et d'aide médicale à la procréation de l'hôpital Béchère, le Dr Nelly Frydman, responsable du diagnostic préimplantatoire au laboratoire de FIV et enfin le Dr Julie Stefann généticien dans le service du Pr. Arnold Munnich à l'hôpital Necker. Les deux services collaborent dans le cadre d'une fédération d'activités médicales associées (FAMA Necker-Béchère).

La procédure de « *bébé double espoir* », conformément à la législation, s'intègre à l'activité clinico-biologique du diagnostic préimplantatoire. Le centre de Paris-Clamart en réalise entre 80 et 90 par an, suivant un protocole conjoint aux deux services : la réunion multidisciplinaire est commune et la consultation de DPI réunit les Pr. Frydman et Munnich dans le cadre du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Le recrutement des couples

Le recrutement des couples s'effectue par plusieurs voies : soit via les généticiens ou hématologues responsables de l'aîné malade, soit par les deux autres centres agréés pour le DPI mais ne procédant pas au « *bébé double espoir* », soit directement au centre agréé lorsque les couples se sentent concernés.

Le délai d'attente pour un DPI simple est d'environ un an pour le centre de Paris-Clamart, la procédure du « *bébé double espoir* » pouvant être mise en oeuvre en priorité en fonction de l'urgence thérapeutique pour l'aîné atteint.

La réunion multidisciplinaire

L'indication médicale de recourir au « *bébé double espoir* » est discutée au cours d'une réunion pluridisciplinaire, dans le cadre du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), dont la fonction principale est d'évaluer la capacité du centre à réaliser la procédure pour la famille considérée.

Elle est constituée du Pr. Frydman, du Pr. Munnich, du Dr Stefann, d'une sage femme, du Dr N. Frydman, et d'une psychologue psychanalyste. La présence d'une assistante sociale n'est pas systématique.

Aucune famille ne semble à ce jour avoir été exclue pour des critères autres que médicaux en relation avec la technique. Les responsables de ce centre insistent cependant sur un critère majeur : l'âge maternel, qui doit être inférieur à 38 ans. En effet, au-delà de cet âge, les techniques d'aide médicale à la procréation sont nettement moins efficaces, notamment du fait de la diminution de la réserve ovarienne de follicules.

Concernant la sélection des couples, le Pr. Frydman a insisté sur le nécessaire équilibre psychique et la motivation de ces parents.

Le Dr Stefann estime pour sa part que les critères sociaux ne sont pas absents de la sélection. En effet, les protocoles de fécondation *in vitro* nécessaires à l'obtention d'un nombre suffisant de follicules, puis d'embryons, sont particulièrement lourds et contraignants. Ils nécessitent une observance parfaite des traitements, ainsi qu'une surveillance biologique et échographique plusieurs fois par semaine. Les contraintes techniques liées à la FIV exigent donc une bonne compréhension du traitement, permettant son observance et sa surveillance

optimale, ce qui limiterait la possibilité de recourir au DPI pour certaines populations précaires.

Dans certaines situations, les possibilités financières des couples prennent, ou ont pu prendre, une dimension capitale. Ainsi, lorsque le délai d'attente s'avère trop long au regard de l'urgence thérapeutique pour l'enfant malade, et au moment où le décret d'application n'était pas encore paru, certaines familles ont fait appel à des centres étrangers et en particulier belges. La stimulation ovarienne est alors réalisée en France, mais le DPI proprement dit en Belgique, pour une somme d'environ 6.000 euros.

Le champ des pathologies

Le champ des pathologies que vise aujourd'hui le « *bébé double espoir* » est en théorie identique à celui du diagnostic préimplantatoire, c'est-à-dire des maladies héréditaires qu'elles soient récessives, dominantes, liées à l'X ou chromosomiques, et dont la thérapeutique exige une greffe de cellules souches.

Pour information, le Bilan d'activité de procréation et de génétique humaine en France en 2004, publié par l'Agence de biomédecine, et reproduit ci-après, résume les indications disponibles pour un diagnostic préimplantatoire dans notre pays en 2004¹ dans les trois centres agréés.

¹ Indications disponibles pour un DPI en France en 2004, d'après Bilan des activités de procréation et génétique humaine en France 2002-2003-2004 – Synthèse, p.191.

	Montpellier	Paris-Clamart	Strasbourg
Recherche par biologie moléculaire			
Autosomique récessif			
Amaurose congénitale de Leber		X	
Amyotrophie spinale	X	X	X
Béta-thalassémie / Drépanocytose		X	X
Déficit en alpha-réductase		X	
Déficit immunitaire combiné sévère		X	
Maladie de Tay-Sachs			X
Mucoviscidose	X	X	X
Syndrome de Lesch-Nyan		X	
Syndrome de Netherton			X
Autosomique dominant			
Achondroplasie			X
Ataxie spino-cérébelleuse	X		X
Charcot-Marie Tooth type 1A			X
Maladie de Huntington	X		X
Maladie de Von Hippel-Lindau	X		X
Syndrome de Marfan			X
Myotonie dystrophique de Steinert	X	X	X
Neurofibromatose de type 1			X
Neurofibromatose de type 2			X
Ostéogénèse imparfaite		X	
Pancréatite chronique héréditaire			X
Polypose adénomateuse familiale	X		X
Rétinoblastome héréditaire	X		
Sclérose tubéreuse de Bourneville		X	
Syndrome d'Angelman	X		
Syndrome de Treacher-Collins		X	
Récessif lié à l'X			
Déficit en OCT		X	
Déficit en PRPP Synthétase		X	
Hémophilie		X	X
Hydrocéphalie liée à l'X		X	
Maladie de Hunter		X	
Myopathie de Duchenne	X	X	X
Rétinopathie pigmentaire		X	
Syndrome de l'X fragile	X	X	
Dominant lié à l'X			
Incontinentia pigmenti		X	
Lissencéphalie liée à l'X		X	
Autres			
Syndrome de Leigh		X	
Néoplasie endocrinienne multiple		X	
Neuropathie Amyloïde		X	
Recherche par cytogénétique			
Diagnostique du sexe	X	X	X
Translocations réciproques	X	X	X
Translocation Robertsonienne	X	X	X

La première expérience mondiale de DPI couplant le diagnostic d'une maladie génétique à un typage HLA a été rapportée par une équipe américaine en 2001¹. L'enfant malade souffrait d'une anémie de Fanconi, et cette publication avait, à l'époque, suscité un vif débat.

Le second, également réalisé aux Etats-Unis, mais à la demande d'un couple Britannique, concernait une bêta thalassémie homozygote², indication qui n'avait pas été autorisée en Grande-Bretagne.

Plus récemment, l'équipe pionnière a réalisé des typages HLA préimplantatoires pour 9 couples, parents d'un enfant atteint d'une maladie non héréditaire : leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, anémie de Diamond & Blackfan, et dont l'état de santé exigeait une greffe de moelle osseuse. Dans ce cas, seul un typage HLA a été réalisé, permettant de sélectionner un embryon compatible avec l'enfant malade³. Cette nouvelle extension du DPI a également suscité un débat⁴. Rappelons que cette dernière indication n'a pas été retenue par la loi de 2004, la pathologie n'ayant pas de caractère transmissible. En effet, la loi exige que la pathologie soit « *génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic* »⁵, et que « *le pronostic vital de cet enfant soit amélioré, de façon décisive, par l'application (...) d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon in utero (...)* »⁶.

La loi limite donc sérieusement le champ d'application de cette procédure à des pathologies transmissibles, particulièrement graves puisqu'« *incurables au moment du diagnostic* », et relevant d'une greffe de cellules souches du cordon. En pratique, il s'agit essentiellement des hémopathies transmissibles (Fanconi), des déficits immunitaires combinés (DICS), de la drépanocytose et des thalassémies sévères, à comparer à la liste des pathologies que vise le DPI, et des hémopathies non transmissibles, que la loi n'a pas non plus retenues.

¹ Preimplantation diagnosis for Fanconi anaemia combined with HLA matching. JAMA 2001; 285: 3130-3.

² Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia in combination with HLA matching of embryos. Hum. Reprod. 2004; 9: 700-8.

³ Preimplantation HLA testing. JAMA 2004 ; 291:2079-85.

⁴ Voir notamment Extending preimplantation genetic diagnosis : medical and non medical uses. J. Med. Ethics, 2003;29:213-6, et Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate. Ethical issues in new uses of preimplantation diagnosis. Hum. Reprod. 2003 ; 18:465-71.

⁵ Article L2131-4-1 du Code de santé publique inséré par la loi n°2004-800 du 6 août 2004.

⁶ Article L2131-4-1 du Code de santé publique inséré par la loi n°2004-800 du 6 août 2004.

L'information et le consentement préalables

En ce qui concerne l'information dispensée aux parents et le recueil de leur consentement, nous avons vu que la loi est venue renforcer l'obligation d'information des praticiens dans le but de compenser l'absence de nécessité thérapeutique pour le couple se prêtant à cette technique. Pour la même raison, les deux membres du couple doivent consentir par écrit à la réalisation de ce procédé.

Les praticiens interrogés estiment que les couples sont généralement bien informés. Ils rencontrent de nombreux intervenants susceptibles de répondre à leurs interrogations avant de remplir et signer le formulaire de consentement : le médecin (hématologue ou généticien) responsable de l'aîné malade, puis les Pr. Frydman et Munnich lors de la consultation commune. Cette consultation est précédée d'une réunion d'information sur le déroulement de la procédure de FIV et du DPI, comme l'exige la loi¹.

Cette procédure intéresse également un troisième protagoniste : l'enfant malade. Une des questions posées aux praticiens était de savoir si l'enfant devait être vu et s'il devait être informé de la procédure. Selon leur expérience du DPI avec tri HLA, l'enfant malade est rarement rencontré par l'équipe d'aide médicale à la procréation pour des raisons pratiques : il s'agit avant tout d'un enfant malade et généralement assez jeune. Le Dr J. Stefann estime ainsi que l'enfant ne comprendrait pas les aspects techniques de la procédure, mais elle n'hésiterait pas à recourir au psychologue du service si cela s'avérait nécessaire.

Quant à l'information de l'enfant préalablement à la procédure médicale qu'il va subir, la loi exige de recueillir le consentement de l'autorité parentale, ce qui ne doit pas empêcher le mineur d'être informé et de s'exprimer s'il y est apte².

Nous avons précédemment noté que dans l'esprit de la loi, la nécessité thérapeutique pour l'enfant malade ne devait pas prévaloir au désir d'enfant. La répétition des consultations avec les membres de l'équipe doit permettre de s'assurer de la réalité du « *projet parental* »³. Paraphrasant la loi, le Pr. R. Frydman préfère employer l'expression de « *projet familial* », intégrant à juste raison, l'aîné dans ce projet. Car négliger son rôle dans le processus décisionnel des parents serait une erreur, autant que de ne pas s'assurer de la réalité d'un projet pour l'enfant à naître.

¹ Article L2141-10 du Code de santé publique, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

² Voir en ce sens l'article L.1111-4 du Code de santé publique : « *le consentement du mineur (...) doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision* », et l'article 42 du Code de déontologie médicale : « *si l'avis de l'intéressé peut être recueilli, le médecin doit en tenir compte* ».

³ Article L2131-4 alinéa 7 du Code de santé publique, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

Le consentement est recueilli par écrit, généralement au cours de la consultation commune.

Un formulaire de consentement au DPI du centre de Paris-Clamart se trouve reproduit en annexe. Ce formulaire reprend les grandes étapes du DPI : les possibles effets indésirables du traitement hormonal, de la ponction d'ovocytes qui s'effectue sous anesthésie générale, puis de la procédure de DPI et de ses résultats.

Enfin, comme nous l'avons noté, la législation et la réglementation imposent de prendre des précautions à la fois médicales et administratives afin de préserver le caractère exceptionnel de cette pratique. L'ensemble de ces procédures nécessite un certain délai, permettant aux demandeurs de parfaire leur information, y compris par d'autres voies, médiatiques notamment, et constituant un temps de réflexion indispensable avant de s'engager dans un processus long, complexe, et comme nous allons le voir, le plus souvent décevant.

Afin de satisfaire au caractère « *exceptionnel* » de cette procédure, souhaité par le législateur¹, l'indication médicale, y compris pluridisciplinaire posée dans le cadre d'un CPDPN, l'obligation d'information renforcée des praticiens, ainsi que le recueil d'un consentement écrit des deux membres du couple ne semblaient pas suffisant. Sa réalisation se trouve donc également soumise à l'autorisation de l'Agence de biomédecine après un examen casuistique. Le document fourni par l'Agence de biomédecine, qui doit être complété par le service et le couple demandeur, se trouve reproduit en Annexe.

Notons au passage, que le principe de la subordination d'une procédure médicale, en dehors du champ de la recherche, à une autorité administrative est exceptionnel, ce qui constitue une spécificité de cette procédure. Le délai de réponse de l'autorité administrative n'est pour le moment pas évaluable. En effet, aucun enfant n'est encore né en France, les demandes étant actuellement, soit en cours de constitution, soit en cours d'examen par l'Agence.

Le diagnostic préimplantatoire et l'aide médicale à la procréation

Afin de permettre la réalisation du DPI et de ses extensions, et notamment du « *bébé double espoir* », la loi de bioéthique de 2004 a étendu les indications de l'aide médicale à la

¹ Article L2131-4 alinéa 1 du Code de santé publique, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

procréation. Elles sont désormais doubles : le traitement de la stérilité, et le risque de transmission d'une affection grave.

Par aide médicale à la procréation, le législateur entend l'ensemble des pratiques « *cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel* »¹.

L'article L.2141-2 du Code de santé publique en précise les indications : « *l'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité* »². C'est cette dernière indication, indépendante de tout problème de stérilité, qui permet le DPI et la pratique du « *bébé double espoir* ».

Malgré l'adaptation de la loi, la question de fond persiste : des couples sont soumis à une procédure lourde, non dénuée d'effets indésirables, afin de concevoir un embryon compatible avec un aîné malade, alors qu'ils ne souffrent pas d'infertilité. Ces techniques ne sont-elles pas détournées de leur objectif principal ? Le législateur ne cède-t-il pas à un certain utilitarisme de l'embryon humain, mais également du couple ?

Si ce point, considéré isolément, n'a pas particulièrement attiré l'attention des praticiens interrogés, nous verrons qu'il prend une autre dimension à l'aune des nombreux effets indésirables des méthodes d'AMP et surtout des résultats globaux de la procédure du « *bébé double espoir* ».

Le « *bébé double espoir* », une urgence relative

Nous avons précédemment souligné que l'ensemble de la procédure administrative pouvait nécessiter plusieurs mois. Le délai de réponse de l'examen casuistique réalisé par l'Agence de biomédecine n'est pas évaluable pour l'instant, en raison de la nouveauté de la procédure et du faible nombre de dossiers actuellement en cours de constitution ou d'examen. Mais il existe une autre raison au long délai nécessaire avant la réalisation de cette procédure. En effet, l'enquête génétique de la famille de l'enfant malade, l'identification biologique de l'anomalie et la mise au point des tests de dépistage de l'anomalie, ainsi que du test spécifique

¹ Article L2141-1 du Code de santé publique, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

² Article L2141-2 alinéa 1 et 2 du Code de santé publique, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

HLA, doivent être adaptées au cas par cas pour chacun des couples. Ce délai de plusieurs mois ne manquera pas de soulever des difficultés pratiques. Car si le DPI devient urgent du fait de l'évolution de la maladie et de la gravité de l'atteinte clinique de l'enfant en attente de la greffe, les praticiens interrogés insistent sur le fait que le délai de mise au point technique reste incompressible¹. Les cycles de FIV ne pourront donc démarrer qu'une fois la faisabilité du test établie.

Il faut également prendre en compte le taux de succès de la FIV (environ 30% de grossesse après transfert) et le nombre d'embryons transférables, rendant plusieurs cycles sans doute nécessaires. Enfin, dernier délai incompressible, la durée de la grossesse ...

Au total, l'ensemble de la procédure nécessite un délai compris entre un an et demi et deux ans, même si le Dr N. Frydman assure que les « *bébés double espoirs* » « urgents » pourront être traités en priorité.

Dès lors, si le bénéfice d'une greffe de cellule souche HLA compatible semble indiscutable pour le receveur dans certaines indications, le temps imparti pour mener à bien cette procédure peut constituer un temps de réflexion utile aux familles, mais semble surtout un facteur limitant.

L'injection intra cytoplasmique du spermatozoïde (ICSI)

Au laboratoire, la technique de fécondation utilisée dans le cadre d'un DPI, et donc du « *bébé double espoir* », est une ICSI, c'est-à-dire la micro-injection par le biologiste d'un spermatozoïde directement à l'intérieur du cytoplasme de l'ovocyte.

En théorie, l'ICSI ne serait nécessaire qu'en cas d'infertilité masculine. Mais le Dr N. Frydman explique que cette technique est utilisée par la majorité des laboratoires de DPI afin d'améliorer la fiabilité des résultats. En effet, la persistance de cellules de la granulosa et de nombreux spermatozoïdes autour de l'embryon pourrait gêner l'opérateur au moment de la biopsie, mais aussi et surtout pourrait être une source de contamination au moment de l'analyse génétique. En d'autres termes, l'analyse génétique risquerait d'être réalisée sur l'ADN d'un spermatozoïde ou d'une cellule de la granulosa et non sur l'ADN embryonnaire, ce qui serait une source d'erreur. A cet égard, notons que l'analyse génétique n'est pas exempte d'erreurs. En raison d'une possible contamination, comme nous l'avons évoqué,

¹ Le diagnostic préimplantatoire couplé au typage HLA: l'expérience parisienne. Gynécologie, Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 824-827.

mais aussi du fait de la technique elle-même (FISH, PCR ou hybridation génomique), de la mutation à rechercher, et enfin de la grande taille de la région du génome codant pour le système HLA.

Pour toutes ses raisons, un risque d'erreur global est estimé à 10% selon le Dr J. Stefann, si bien que la plupart des centres confirment systématiquement leur diagnostic, et s'assurent de l'absence d'anomalie fœtale après un DPI par une seconde analyse réalisée par biopsie trophoblastique ou amniocentèse¹.

Malgré son utilisation courante depuis 1992, l'ICSI reste controversée, ayant même fait l'objet d'une question au CCNE.

Dans son avis n°75, le CCNE² estime que l'ICSI constitue une technique soulevant de nombreuses craintes liées d'une part à la technique elle-même, puisqu'il existe un risque théorique d'introduire à l'intérieur de l'ovocyte un matériel étranger (toxine, virus, ADN, particules diverses), et d'autre part à la nature du matériel injecté. En effet, l'infertilité masculine diffère de l'infertilité féminine par une responsabilité plus importante d'anomalies chromosomiques. La sélection du spermatozoïde qui sera injecté paraît ainsi primordiale.



Ces réserves quant à l'ICSI sont confirmées par un rapport de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) paru en 2005³, qui reprend les arguments du CCNE. Toutefois, ce rapport se montre rassurant : après un suivi de 5 ans, l'évaluation du développement psychomoteur des enfants conçus par ICSI se révèle comparable à la

¹ The interface between medically assisted reproduction and genetics: technical, social, ethical and legal issues, Soini & al, ESHRE, 3 juin 2005, p.22.

² Questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI, avis n°75 du 12 décembre 2002.

³ The interface between medically assisted reproduction and genetics: technical, social, ethical and legal issues, Soini & al, ESHRE, 3 juin 2005.

population générale. Seule différence significative, une recrudescence du nombre d'anomalies chromosomiques chez les enfants nés par ICSI, mais les articles rapportés mentionnent des chiffres variant de 1,6% à trois fois plus¹. Ces données nécessitent donc d'être précisées.

La biopsie embryonnaire intervient généralement au stade de 8 cellules, qui sont indifférenciées. En théorie, l'embryon conserve donc ses capacités de développement. Le geste est particulièrement délicat, puisqu'il consiste à ouvrir la membrane pellucide de l'embryon à l'aide d'un laser, et de prélever, de préférence, deux cellules destinées à l'analyse génétique. Selon le Dr N. Frydman, il existe un risque d'environ 1% de lyse de l'embryon et d'également 1% de dégénérescence.



Les effets indésirables

La question des effets indésirables de cette procédure a été largement débattue, mais le débat reste ouvert, que cela soit pour la mère ou pour l'enfant à naître et sa croissance.

Selon les études citées par le rapport de l'ESHRE datant de 2005, les critères étudiés sont extrêmement variables et embrassent un éventail très large, allant des risques potentiels des hormones injectées à la future mère aux possibles malformations des enfants nés par ICSI.

Malgré l'hétérogénéité de ses critères, rendant difficile une comparaison et donc l'évaluation d'un risque global, la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que les enfants nés d'une aide médicale à la procréation, quelle qu'en soit l'indication, sont plus fragiles que ceux issus d'une grossesse spontanée.

L'effet indésirable le plus connu et le plus étudié est celui d'une grossesse multiple, potentiellement plus risquée en terme de complications fœtales, obstétricales ou néonatales.

¹ The interface between medically assisted reproduction and genetics: technical, social, ethical and legal issues, Soini & al, ESHRE, 3 juin 2005, p.39.

Cela concerne peu le DPI avec typage HLA, car nous verrons qu'un faible nombre d'embryons réunissent les deux critères, peu d'embryons sont donc transférés.

Mais d'autres effets indésirables sont possibles, notamment un nombre non négligeable de grossesses ectopiques, pouvant atteindre 4% des cas, et le syndrome d'hyperstimulation ovarien, lorsque la procédure exige de nombreux ovocytes, comme c'est le cas pour le DPI.

Concernant les effets à long terme du traitement hormonal, il ne semble pas exister à ce jour de lien formel avec les cancers hormono-dépendants (sein et utérus). Certains travaux ont relevé une recrudescence de diagnostics de cancers gynécologiques, mais elle a été attribuée au suivi plus rapproché de ses femmes plutôt qu'aux effets du traitement hormonal.

De la même manière, les études évaluant les potentiels effets indésirables des procédures d'aide médicale à la procréation sur les enfants à naître ou nés sont hétérogènes et donc difficiles à interpréter. Là encore, les risques les plus fréquents sont ceux ayant trait à une grossesse multiple : l'hypotrophie foetale et la prématurité.

Des études menées sur des animaux¹ ont également révélés que la culture et la manipulation des embryons pouvaient altérer des mécanismes épigénétiques² (modification de l'expression d'un gène sans changement de séquence, par exemple en réponse à l'environnement), comme par exemple les anomalies de la méthylation, à l'origine des syndromes d'Angelman (retard psycho-moteur sévère, absence du langage, liés à la perte de fonction de l'allèle maternelle UBE3 sur le chromosome 15) et de Beckwith-Wiedemann³ (croissance trop importante, macroglossie résultant de mutations ou d'épimutations affectant les empreintes parentales sur le chromosome 11p15.5).

Les interrogations sur les conséquences de l'aide médicale à la procréation sur les mères et les enfants qu'elle permet de concevoir sont loin d'être résolues. Elles sont particulièrement complexes car hétérogènes, faisant appel à de multiples spécialités (obstétrique, pédiatrie, biologie de la reproduction, génétique moléculaire, cytogénétique ...). Et nous n'aborderons pas ici les conséquences psychologiques et sociales d'une telle procédure au sein d'un couple ou d'une famille.

¹ Long-term effects of culture of preimplantation mouse embryos on behavior, PNAS February 10, 2004 vol.101 n°6, p.1595-1600 et Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior, PNAS April 20, 2004 vol.101 n°16, p.5880-5885.

² Genomic views of chromatin, Current Opinion in Genetics & Development 2005, 15, p.1-6.

³ Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients, Fertility and sterility Vol. 83, n°2 February 2005, p.349-354.

Toujours est-il que présenter le recours à ces méthodes comme une solution simple et univoque serait une erreur. Le Dr J. Stefann rappelle que les couples ne sont pas tous égaux devant la FIV et qu'il n'existe aucune règle, ni aucun critère clinique ou biologique prédictif de la réussite ou de l'échec d'une procédure d'AMP. D'autant plus que la liste non exhaustive des effets indésirables est longue, et que, comme nous allons le voir, les chances de succès sont statistiquement minces.

Les résultats

Le rendement de la procédure de DPI, et plus encore du « *bébé double espoir* » qui se trouve assorti d'un second tri d'embryon, est faible. Ainsi, les chances effectives d'obtenir un diagnostic favorable, puis une grossesse évoluant jusqu'à son terme, sont minces. Le « *Baby take home* » est estimé à 9%¹.

Cette donnée est fondamentale pour la prise en charge éclairée des couples. Elle constitue une information essentielle qui doit leur être donnée au cours de la discussion qui doit s'établir en amont de la prise de décision, que cela soit au cours de la consultation de génétique ou dans le cadre du centre de diagnostic prénatal (CPDPN).

Le nombre théorique d'embryons attendus après le double tri est de 3/16, soit 18,75 %. En effet, 3/4 des embryons sont statistiquement sains en cas de maladie récessive et 1/4 des embryons sont théoriquement HLA compatibles ($3/4 \times 1/4 = 3/16$).

En pratique, selon le Dr J. Stefann, le rendement est plus proche de 11% que des 18% attendus. A cela, il faut encore prendre en compte le risque de 1 à 2% de lyse et/ou dégénérescence suite à la biopsie embryonnaire, ainsi que le pourcentage de grossesse après réimplantation, qui selon le Bilan des activités de procréation et génétique humaines en France 2002-2004 est de 24,3%.

Le taux de réussite global de la procédure du « *Bébé double espoir* » est donc d'environ 9%. En d'autres termes, la chance qu'un couple qui s'engage dans cette longue et difficile procédure sorte de la maternité avec le nouveau né est de moins de 10%, en comparaison des 25% de chance de grossesse par cycle pour ces couples ne souffrant pas de stérilité.

¹ Bilan des activités de procréation et génétique humaines en France 2002-2004.

En conséquence, du simple fait des lois de la génétique mendélienne, un grand nombre d'embryons, et donc d'ovocytes seront nécessaire, ce qui exige une forte stimulation ovarienne, exposant les femmes aux effets indésirables de ces traitement.

Corrélativement, la chance de pouvoir prélever le sang du cordon pour le compte de l'enfant malade est également de moins de 10%, ce qui pose d'importantes questions en terme de rentabilité : que penser de cette procédure médicale lourde, exposant à de nombreux effets indésirables, dont certains pour l'enfant à naître, ayant moins de 10% de chance de réussir ? S'il s'agissait d'un traitement médical, par exemple une chimiothérapie anticancéreuse ou un traitement antihypertenseur, les soignants le prescriraient-ils, les usagers accepteraient-ils de s'y soumettre en toute connaissance de cause ? Les autorités sanitaires l'auraient-ils seulement autorisé ? Au vu du cahier des charges des laboratoires pharmaceutiques sollicitant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour un médicament, il est légitimement permis d'en douter.

Le Dr N Frydman, biologiste du centre de Paris-Clamart, a bien entendu conscience de ce faible rendement et du rapport bénéfice coût non favorable du « *bébé double espoir* ». Elle estime que les couples doivent également en être conscient et qu'il revient aux praticiens de les informer convenablement sur ce point, afin qu'ils ne nourrissent de trop grands espoirs.

A l'inverse, le Pr. Frydman se montre plus optimiste, estimant pour sa part que les questions et hésitations liées aux résultats globaux de cette procédure s'effaceraient lorsque les progrès technologiques permettront d'en améliorer les résultats.

Quant au Dr J. Stefann, compte tenu de ces statistiques, elle avoue ne pas se sentir à l'aise pour proposer ce procédé, lorsqu'elle reçoit en consultation les parents d'enfant malades relevant de cette indication. Mais elle se montre encore plus critique, jugeant que du fait des délais d'attente, de la lourdeur de la procédure et des faibles rendements alors que les couples qui s'y prêtent ne souffrent pas d'infertilité, le « *bébé médicament* » constituerait pour ces couples une perte de chance d'avoir un autre enfant.

Le « *bébé double espoir* » et sa famille

La place du « *bébé double espoir* » au sein de sa famille constitue un autre point central de la problématique. La légalisation de cette pratique pouvait laisser craindre un glissement utilitariste en matière de statut de l'embryon humain. Car pour la première fois en

France, est autorisé un tri d'embryon sur des critères génétiques (système HLA) non seulement dénué de tout bénéfice direct pour l'enfant à naître, mais surtout au bénéfice d'autrui. Mais la loi encadre strictement le recours à cette pratique, en subordonnant le bénéfice thérapeutique pour l'aîné malade au projet parental qui doit prévaloir. Nous verrons que ce concept unique et original, créé par le législateur, a justement vocation à protéger l'embryon humain.

Le problème de la place de cet enfant se trouve donc intimement liée à son objet, c'est-à-dire en définitive à l'intention des parents. Il peut finalement se résumer à la recherche d'un équilibre entre le projet parental et le bénéfice thérapeutique pour l'aîné atteint. Dans l'esprit de la loi, le projet parental doit prévaloir, afin justement d'éviter une dérive dans l'utilisation de l'embryon ainsi que de l'enfant à d'autres fins (thérapeutiques) que pour lui-même.

Mais qu'en est-il dans la pratique ? Comment les soignants peuvent-ils s'assurer de la réalité du projet parental ? Le couple ne se trouve-t-il pas finalement contraint par les circonstances ? Enfin, cette question ne peut être traitée sans aborder la délicate problématique du statut juridique de l'embryon humain, et des conséquences de son utilisation pour autre chose que pour lui-même.

En réponse à la question de la place du « *bébé double espoir* » dans sa famille, le Dr J. Steffann estime qu'il faut avant tout s'interroger sur la volonté et la capacité des parents ayant la charge d'un enfant souffrant d'une maladie chronique grave, de devenir parent d'un autre enfant. Car l'articulation entre le désir d'un autre enfant indemne (premier espoir) et la perspective thérapeutique pour l'aîné (second espoir) sont difficiles à dissocier et relèvent de l'intimité des couples.

La vérification de la réalité du projet parental est donc particulièrement complexe. C'est pourquoi la présence d'une psychologue clinicienne est systématique au cours de la consultation multidisciplinaire dans le cadre du CPDPN au centre de Paris-Necker.

Une autre façon de s'assurer de la sincérité du projet parental de ces couples, mais aussi de l'effectivité de ce concept, serait d'évaluer le taux d'acceptation du transfert d'embryons indemnes mais non HLA compatibles, lorsque des embryons HLA compatibles n'ont pas pu être obtenus chez ces couples.

Quant au Dr N. Frydman, elle fait valoir que le couple se trouve dans une situation complexe, dans laquelle sa liberté de décision serait limitée.

En effet, la possibilité de concevoir un second enfant indemne et compatible avec son aîné atteint d'une maladie grave sans autre espoir thérapeutique qu'une greffe de cellules souches, résonne comme une promesse de guérison, à laquelle les parents ne peuvent rester insensibles. Le Pr. R. Frydman insiste pour sa part sur la souffrance des couples face à une telle situation.

D'ailleurs, la proposition de cette thérapeutique constitue bien plus que le conseil d'un expert. Cela s'apparente à une incitation guidée par les connaissances du médecin sur la maladie, les statistiques de réponse au traitement proposé, les risques d'effets indésirables et l'expérience du praticien.

Or, conformément à la législation et au Code de déontologie médicale, la décision thérapeutique doit être prise conjointement et en accord avec la personne concernée, qui exerce sa liberté individuelle en fonction de son intérêt thérapeutique. Mais la réalité est bien plus complexe, dans la mesure où elle dépend notamment de la capacité de compréhension de l'information médicale, c'est-à-dire de l'effectivité du consentement.

La situation des parents souhaitant recourir au « *bébé double espoir* » est encore plus complexe. La procédure bénéficie en effet à un enfant malade, grâce à la participation active de ses parents qui se sentent impuissants face à la maladie de leur enfant et souhaitent s'investir à ses côtés.

En d'autres termes, l'espoir thérapeutique suscité par cette nouvelle technique, relayé par les médias, ainsi que la volonté des parents de s'impliquer au côté de leur enfant malade, les incite à y consentir.

Pourtant, ce choix ne s'impose pas au regard des résultats statistiques, des potentiels effets indésirables, et du temps écoulé à ne pas concevoir un second enfant naturellement, alors que selon la loi, le désir d'enfant doit prévaloir sur la nécessité thérapeutique. Le couple ne se trouve-t-il pas instrumentalisé afin d'y consentir ? Une information objective ne devrait-elle pas raisonnablement inciter à un refus ? La liberté de choix du couple, qui fonde son consentement, ne se trouve-t-elle pas prise en défaut et limitée par toutes ses raisons ?

Les Dr J. Stefan et N. Frydman vont jusqu'à affirmer que le couple se trouverait dans une situation de « *non choix* ».

Au cours des entretiens, les éventuelles conséquences sur l'embryon humain de la procédure du « *bébé double espoir* », a permis d'aborder la question de son statut.

Pour le Pr. R. Frydman, le cours des événements ne serait pas modifié par cette procédure, tout au plus le hasard de la sélection génétique serait forcé. Il rappelle que lorsque cette

procédure n'était pas autorisée et qu'on ne trouvait pas de donneur compatible en vue d'une greffe de moelle osseuse à un enfant présentant une hémopathie, certains praticiens pouvaient inciter les parents à concevoir un autre enfant, sachant qu'il y aurait 25% de chance que le nouveau né soit HLA compatible avec l'aîné. La place de l'enfant dépendrait donc, selon le Pr. Frydman, de sa relation avec ses parents et des liens tissés au sein de la fratrie.

Avec des arguments identiques, le Pr. Viville du centre de Strasbourg ne voit pas non plus de conséquence directe pour l'embryon humain, alors que les Dr N. Frydman et J. Stefann ont insisté sur l'importance du « *projet parental* », et en conséquence du statut de l'embryon.

Le législateur a délibérément choisi de ne pas attribuer de statut juridique à l'enfant à naître. Or sur le plan biologique, la naissance n'est pas le commencement de la vie. Si importante soit elle socialement (attribution d'une identité), elle ne constitue qu'une étape dans un continuum entre la conception et la mort, ce que la loi reconnaît, puisqu'elle garantit « *le respect de tout être humain dès le commencement de sa vie* »¹.

Par la naissance, un enfant, alors séparé de sa mère, accède à une certaine autonomie, et c'est pourquoi le droit ne le reconnaît qu'à cet instant (acte de naissance). Mais avant la naissance, l'enfant à naître n'a pas de statut juridique propre en droit français.

Un arrêt de la Cour d'appel de Lyon en date du 13 mars 1997 a qualifié d'homicide involontaire le fait pour un médecin d'avoir causé par maladresse ou imprudence la mort d'un fœtus de 5 mois. La Cour a rappelé que l'article 16 du Code civil consacre le respect de tout être humain dès le commencement de sa vie, sans qu'il soit précisé que l'enfant naisse viable ou non. Cette décision a été cassée par la chambre criminelle de la Cour de cassation dans un arrêt du 30 juin 1999². Sans étayer son argumentation, la Cour a retenu que le fait de causer involontairement la mort d'un fœtus humain ne pouvait constituer un homicide au sens de l'article 221-6 du Code pénal. La Cour européenne des droits de l'homme (CEDH), saisie de cette affaire n'a pas condamné la France pour son absence de protection pénale de l'enfant à naître, considérant que l'obligation de protection découlant de l'article 2 de la Convention européenne des droits de l'homme³ pouvait être satisfaite autrement que par la loi pénale. A

¹ Article 16 du Code civil, loi n°75-17 du 17 janvier 1975.

² Cass. Crim. Du 30/6/1999 n°97-82-351.

³ « *L'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science* », article 2 de la Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine.

cette occasion, elle a également observé que le point de départ du droit à la vie relevait de la libre appréciation des Etats.

Dans un arrêt de principe du 29 juin 2001¹, la Cour de cassation réunie en Assemblée Plénière a de nouveau exclu la qualification d'homicide involontaire, à propos de la mort d'un fœtus dont la viabilité ne faisait pas de doute, à la suite d'un accident de voiture. Pour la Cour de cassation, le fait de causer involontairement la mort d'un enfant à naître, quel que soit son stade de développement, ne constitue pas un homicide involontaire en raison de « *l'interprétation stricte de la loi pénale* », excluant ainsi l'enfant à naître des dispositions protectrices du droit pénal. La Cour a cependant estimé que « *le régime juridique* » de l'enfant à naître devrait relever « *de textes particuliers sur l'embryon et le fœtus* ».

En d'autres termes, l'enfant à naître, quel que soit son stade de développement, n'a pas dans notre pays de personnalité juridique propre et ne bénéficie donc d'aucune protection civile ou pénale, malgré le concept de « *personne humaine potentielle* » préconisé par le CCNE dès son premier avis².

Afin de résoudre cette difficulté, le législateur de 2004 a conçu le concept original de projet parental. Il permet de faire accéder au rang de personne humaine potentielle les seuls embryons ou fœtus humains faisant l'objet d'un investissement affectif par leurs parents.

Cette position constitue un véritable choix philosophique fondé sur l'impératif Kantien qu'une vie ne vaut que pour elle-même, au contraire de l'utilitarisme qui y voit aussi un moyen. Dans le « *Fondement de la métaphysique des mœurs* », Kant énonce : « *Agis de telle façon que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans toute autre, toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen* »³.

Ce concept a d'une certaine façon permis d'envisager le statut de l'enfant à naître quel que soit son stade de développement, sans pour autant trancher la question du moment auquel il pourrait être considéré comme un être humain à part entière.

Cette notion a été appliquée par le législateur dans deux situations. D'une part la conservation des embryons congelés obtenus à l'occasion d'une AMP. Dans ce cas, tant que les embryons cryoconservés font l'objet d'un « *projet parental* », ils sont conservés. Mais dès que ce n'est

¹ Cass. Crim. Du 29 juin 2001 n°99-85973.

² Avis n°1 du CCNE du 22 mai 1984 sur les prélèvements de tissus d'embryon ou de fœtus humain morts à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques.

³ Fondement de la métaphysique des mœurs in *Métaphysique des mœurs*, I, Introduction, trad. Alain Renault, p.108.

plus le cas, la loi permet soit de les détruire, soit qu'ils fassent l'objet d'une recherche, soit enfin et exceptionnellement qu'ils soient donnés à un autre couple stérile¹.

D'autre part, à l'occasion d'un DPI, et donc d'un « *bébé double espoir* », les embryons atteints de l'anomalie ne faisant évidemment pas l'objet d'un « *projet parental* », ils peuvent être utilisés par la recherche².

Quant aux éventuels embryons surnuméraires sains HLA compatibles ou non, leur devenir dépendra également du « *projet parental* ».

Ce concept original s'oppose à une certaine instrumentalisation du « *bébé double espoir* », qui constitue l'un des principaux arguments éthiques contre la réalisation de cette procédure. Dans cette conception, l'enfant double espoir est considéré comme un moyen de guérir son aîné.

Plusieurs auteurs, notamment anglo-saxons ou néerlandais estiment que cet argument n'empêche pas la réalisation de cette pratique. Ils considèrent que cet enfant ne subirait aucun désagrément dans la mesure où ni son intégrité physique, ni son autonomie ne seraient atteintes. Une conception réellement non éthique serait de considérer une personne uniquement comme un moyen. Ces auteurs font remarquer que nous « *utilisons* » autrui quotidiennement. Cette attitude serait également conforme à l'impératif kantien du fait de l'adverbe « *simplement* ».

Ils considèrent ainsi que cette procédure serait même favorable à l'enfant du double espoir, car il serait préférable de grandir au sein d'une famille non endeuillée par le décès d'un aîné³. Ils font même valoir que d'une manière générale, la motivation à concevoir un enfant serait utilitariste (valorisation sociale, avantages fiscaux, jouer avec un aîné ...)⁴.

Un récent article⁵, évoquant les évolutions du DPI avec typage HLA, est particulièrement éclairant quant aux risques d'une extension de l'utilisation de l'embryon humain dans cette conception. Nommant DPI/HLA de type 1 la procédure concevant un enfant sain dans

¹ Articles L.2141-3 et L.2141-4 du Code de santé publique, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

² « *En cas de diagnostic sur un embryon de l'anomalie ou des anomalies responsables d'une des maladies* » (...) recherchée « *les deux membres du couple, s'ils confirment leur intention de ne pas poursuivre leur projet parental en ce qui concerne cet embryon, peuvent consentir à ce que celui-ci fasse l'objet d'une recherche* », article L.2131-4 alinéa 7, loi n°2004-800 du 6 août 2004.

³ Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling, *Human Reproduction* 2002, vol.17, n°3, P.534-538.

⁴ HLA matched embryos selected for siblings requiring haematopoietic stem cell transplantation: a psychological perspective, *Reproductive Biomedicine online*, vol.10 n°2, 2005, p.154-163.

⁵ The future (r)evolution of PGD/HLA Testing : Ethical Reflections, *Stem Cells* du 24 mai 2007.

l'intérêt thérapeutique d'un aîné malade, et DPI/HLA de type 2, celle dont l'objectif est d'obtenir des cellules souches à des fins de thérapie cellulaire, puisque cette voie de recherche semble prometteuse dans un certain nombre de domaines (cardiologie, maladie neuro dégénératives et même diabète de type 1). Les auteurs admettent que la grande différence entre ces deux procédures est leur finalité : dans la seconde, les embryons sont créés aux seules fins du bénéfice d'autrui, ce qui n'est pas le cas dans la première. Mais ils estiment cependant que cette pratique serait toute aussi morale que la première.

Quoi qu'il en soit, les perspectives thérapeutiques soulevées par l'utilisation des cellules souches embryonnaires impliquent un débat de fond sur le statut de l'embryon humain. En France, le législateur a choisi une solution unique et originale. En effet, le concept de « *projet parental* » constitue un véritable choix philosophique dans le débat sur le statut de l'embryon humain et de son utilisation, et possède un double avantage.

Le premier est d'envisager le statut de l'enfant à naître sans pour autant trancher la question du moment auquel il peut être considéré comme un être humain. Et le second est d'inscrire la procédure d'AMP ou de DPI dans le contexte familial : le critère de jugement n'est plus biologique défini par des experts, mais d'ordre affectif par la décision du couple concerné.

Le législateur assure ainsi la primauté de la dignité de l'enfant à naître, conformément à l'article 16 du Code civil, compensant l'intérêt thérapeutique d'autrui tout en évitant sa réification et une dérive vers une conception utilitariste de l'embryon humain.

En d'autres termes, la loi protège cet enfant tout en lui assurant une place au sein de sa famille.

Le « bébé double espoir » et l'eugénisme

Pour la première fois en France à l'occasion du tri d'embryon selon le type HLA, des embryons humains sont sélectionnés sur des critères génétiques sans bénéfice direct pour eux, même préventif. Aborder la question de l'eugénisme avec les praticiens paraissait donc légitime.

Pour tous les praticiens interrogés, cette pratique n'aurait pas de caractère eugénique pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, l'enfant à naître n'en tire aucun bénéfice direct, comme l'a souligné le Pr. R. Frydman. Le Dr N. Frydman estime, pour sa part, que tout au plus force-t-on le hasard. Elle ajoute que, quelle que soit la technique d'aide médicale à la procréation, des choix sont effectués sur des critères parfois subjectifs.

Ainsi, il existe un certain nombre de critères pour le choix du spermatozoïde qui sera injecté au cours d'une ICSI (mobilité, vitalité, morphologie). Mais ces critères permettent-ils de prédire son fonctionnement physiologique ? Nous avons précédemment relevé les questions restant en suspens à ce sujet.

De même, au cours d'un DPI, il s'effectue un choix permanent sur des critères génétiques, mais dans un but préventif.

Mais surtout, même si les critères de sélection ne sont pas tous maîtrisés, la finalité de cette procédure ne tend pas à l'« amélioration génétique » d'une population à grande échelle.

Enfin, comme nous l'avons vu, cette procédure n'a qu'un rendement faible, de l'ordre de 9%, l'impact en terme de génétique des populations devrait donc rester marginal.

Les motifs de refus des centres de Strasbourg et Montpellier

Trois centres sont actuellement agréés par le Ministère de la santé après avis de l'Agence de biomédecine pour la réalisation du DPI, et donc du « *bébé double espoir* ». Mais les centres de Strasbourg et de Montpellier ont pour le moment choisi de ne pas mettre en œuvre cette procédure.

Si le Pr. R. Frydman a insisté lors de notre entretien sur la souffrance des couples et l'espoir thérapeutique que pouvait constituer cette technique, justifiant ainsi moralement sa mise en œuvre, les praticiens contactés de Strasbourg et de Montpellier se sont montrés beaucoup plus prudents.

Pour le Pr. S. Viville, du centre de Strasbourg, le rendement de cette technique est trop faible, même s'il convient que la greffe de cellules souches HLA compatible constitue une solution thérapeutique pour les enfants malades.

Il rappelle les difficultés techniques de cette procédure et la situation complexe dans laquelle se trouvent les parents. Mais évoque également la situation des soignants confrontés à l'urgence thérapeutique de l'aîné malade. En effet, que faire si son état clinique se dégrade au cours de la grossesse et que la greffe de cellules souches se révèle plus urgente que prévue ?

Faudra-t-il envisager une césarienne afin de réaliser le prélèvement puis la greffe de cellules souches plus rapidement ? Cette décision serait alors motivée par l'intérêt thérapeutique de l'enfant malade, et non plus comme aujourd'hui, l'état de l'enfant à naître ou de la mère. Cette situation extrême révèle toute l'ambiguïté du « *bébé double espoir* », malgré les précautions du législateur. En effet, l'enfant à naître se trouve protégé par le concept de projet parental. Mais la maladie de l'aîné constitue une réalité tangible pour le couple et les soignants.

Le Pr. S. Viville estime, tout comme le Dr T. Anahory de Montpellier, ne pas se sentir le droit de proposer cette procédure aux couples qui le sollicitent. D'ailleurs, peu de demandes lui ont été formulées au regard de la médiatisation de cette procédure. Il estime donc que pour l'instant, un centre unique paraît suffisant. Les quelques couples qu'il a rencontrés relevant de cette indication ont été dirigés vers le centre de Paris-Clamart. L'éloignement géographique est tout de même susceptible de décourager les couples ne résidant pas en région parisienne, et constitue donc une réelle limite dans l'accès à cette procédure.

Mais pour le Pr. S. Viville, ce sont les contraintes techniques et le rendement de cette procédure qui constituent les principaux facteurs limitants. Ni l'éventuelle utilisation de l'embryon humain, ni la position complexe des couples demandeurs seraient de nature à restreindre le recours à cette technique. A tel point que le Pr. S. Viville estime que la problématique autour de cette procédure n'est pas uniquement éthique, mais également déontologique, du fait de ses contraintes et de son rendement de moins de 10%.

Le Pr. S. Viville et le Dr T. Anahory se montrent également critiques vis-à-vis des conditions fixées par la loi, et notamment sur le devenir des embryons sains non HLA compatibles.

Le Dr T. Anahory fait ainsi valoir que si la loi permet que les embryons atteints de l'anomalie fassent l'objet d'une recherche, elle ne prévoit rien pour les embryons sains non HLA compatibles. Le Dr T. Anahory et le Pr. S. Viville posent la question de leur devenir, si le couple ne souhaite pas de transfert, y compris dans le cas où il n'y aurait pas d'embryon HLA compatible. Ils ont tous les deux insisté sur le fait que cette décision doit faire l'objet d'une discussion claire avec le couple avant tout consentement.

Sur ce point, le Pr. R. Frydman a fait valoir lors de notre entretien, que la loi autorise la destruction d'embryons dans d'autres situations.

Mais le Dr T. Anahory estime que la loi n'est pas adaptée. En pratique, selon elle, la primauté du projet parental ne serait pas garantie et les praticiens n'auraient pas les moyens de s'assurer de sa réalité. Les praticiens peuvent ainsi se trouver dans la situation de devoir congeler les

embryons sains non HLA compatibles, sans avoir d'assurance quant au projet parental des couples, qui pourraient en théorie demander la réalisation d'un nouveau cycle. La loi telle qu'elle est conçue serait donc contre-productive s'agissant de l'utilisation des embryons : dans la mesure où elle ne prévoit pas le devenir des embryons sains HLA non compatibles et ne limite pas le nombre de cycles de FIV, c'est-à-dire en définitive le nombre d'embryons créés, les embryons sains ne faisant pas l'objet d'un projet parental seront détruits ou utilisés par la recherche.

Mais le Dr T. Anahory ne remet pas en question la nécessité d'une protection de l'enfant à naître et l'originalité du concept de projet parental. Selon elle, c'est sa faible effectivité qui conduirait à la création d'embryons non HLA compatibles mais sains, qui seront congelés en attendant soit leur destruction, soit leur utilisation par la recherche médicale.

En d'autres termes, la protection de l'embryon humain par un concept dont l'effectivité est faible aboutit à une plus grande utilisation, et donc paradoxalement à une fragilisation de son statut.

Selon le Dr T. Anahory, la loi devrait donc être amendée dans le sens d'une plus grande libéralisation. Elle devrait simplement inciter les couples à désirer un autre enfant non atteint, à l'instar de la rédaction de l'article L.2131-4 du Code de santé publique concernant le DPI. Mais en corollaire, à l'image de l'AMP, la loi ne devrait pas permettre de réaliser de nouveau cycle de FIV tant que des embryons sains, y compris non HLA compatibles seraient conservés, afin d'assurer une réelle effectivité à la protection de l'enfant à naître que le législateur a choisi de mettre en œuvre au travers du concept de projet parental.

Les arguments de ces deux praticiens exerçant dans des centres ne mettant pour l'instant pas en œuvre le « *bébé double espoir* » sont très différents. Pour le Pr. S. Viville, ce sont avant tout les contraintes techniques qui sont un facteur limitant, et notamment son faible taux de réussite. De ce fait, la problématique ne serait pas seulement éthique, mais bien déontologique pour les praticiens concernés.

Selon le Dr T. Anahory, c'est plutôt la faible effectivité du concept de projet parental qui aboutirait à une fragilisation du statut de l'embryon, la loi ne prévoyant pas le devenir des embryons sains non HLA compatibles, et ne limitant pas le nombre de cycle de FIV.

Mais ces deux praticiens n'opposent pas d'opposition de principe à cette procédure.

Pour le Pr. S. Viville, ces questions s'atténueront lorsque la technique donnera de meilleurs résultats. Quant au Dr. Anahory, la loi devrait être amendée afin d'assurer une effectivité au concept de projet parental.

Ces entretiens m'ont permis de mettre en lumière la complexité des questions soulevées par la procédure de « *bébé double espoir* », et l'intensité du débat qu'elle a suscité, tant en amont, lors de la discussion de la loi du 6 août 2004 puis du décret du 22 décembre 2006, mais également en aval au sein des centres.

Ainsi, les praticiens qui y sont favorables émettent des réserves sensiblement identiques à celles soulevées par les praticiens exerçant dans des centres ne souhaitant pas, pour l'instant, mettre en œuvre cette pratique : les contraintes techniques d'AMP, de cytogénétique et de génétique moléculaire, le faible taux de réussite, les divers effets indésirables possibles pour la mère mais également pour l'enfant à naître, les délais incompressibles nécessaires à la mise au point des tests individuels empêchant ces couples pourtant fertiles de concevoir un autre enfant naturellement, la situation des couples, la position de l'enfant au sein de sa famille, et le devenir des embryons sains non HLA compatibles.

Les objections formulées par les praticiens exerçant dans les centres ne pratiquant pas cette procédure, ne constituent pas une opposition de principe et reposent sur des arguments différents, ce qui met en lumière la complexité et la diversité des questions soulevées, mais également la sensibilité des différents acteurs. Ainsi pour le Pr. S. Viville, ce sont avant tout les contraintes techniques, les effets indésirables et le faible rendement de cette procédure qui constituent le principal facteur limitant, alors que pour le Dr T. Anahory, la loi doit être amendée, afin d'assurer l'effectivité du concept de projet parental.

Pour le Pr. R. Frydman, l'espoir thérapeutique et la souffrance de ces familles justifient amplement la mise en œuvre de cette technique.

CONCLUSION

La procédure du « *bébé double espoir* » constitue une nouveauté, au regard de la législation, mais aussi de l'expérience mondiale. Car Adam, le premier enfant conçu pour aider sa sœur à guérir, a vu le jour en 2001. Les questions éthiques soulevées par cette pratique viennent du fait qu'elle sélectionne un embryon dans le but de faire naître un enfant au bénéfice thérapeutique d'un aîné malade. Le choix de recourir à cette technique oscille donc entre l'utilitarisme justifié par l'espoir thérapeutique que fait surgir la greffe de cellules souches HLA compatibles, et la nécessité de protéger l'embryon humain.

En France, le législateur a conçu une solution unique et originale, après un riche débat et deux lois de bioéthique en dix ans.

Le « *bébé double espoir* » est autorisé depuis la loi du 6 août 2004 et le décret d'application du 22 décembre 2006. Il est conçu comme une extension des indications du diagnostic préimplantatoire, lui-même autorisé depuis les lois de bioéthique de 1994. Le législateur encadre strictement cette pratique, en s'entourant de nombreuses précautions, afin qu'elle conserve son caractère « *exceptionnel* ».

Sur le plan médical, le législateur impose une procédure pluridisciplinaire. Il en limite les indications aux pathologies transmissibles particulièrement graves incurables au moment du diagnostic, et dont la greffe de cellules souches prélevées sur le sang du cordon serait indispensable. Cela exclut par exemple du champ des pathologies concernées, les hémopathies aiguës du fait qu'elles ne sont pas transmissibles, ce qui est discutable dans la mesure où la greffe de cellules souches HLA compatible constitue, dans cette situation, le meilleur traitement. On peut donc légitimement poser la question de l'extension du champ des pathologies concernées par la technique du « *bébé double espoir* » à d'autres maladies graves non transmissibles, et s'interroger sur le choix du législateur de limiter aussi strictement les indications de cette procédure.

Le législateur a également compensé l'absence de nécessité thérapeutique pour le couple, et les contraintes liées aux techniques d'AMP, par une obligation d'information renforcée et l'exigence d'un consentement écrit des deux membres du couple.

A ces limites, le législateur a ajouté une contrainte administrative. Les établissements et les praticiens doivent être agréés pour les activités nécessaires à cette procédure. Mais surtout, afin d'assurer son caractère exceptionnel, le législateur a soumis la réalisation de cette

procédure à l'autorisation préalable de l'autorité administrative de tutelle (l'Agence de biomédecine), qui l'autorise ou non après un examen casuistique du dossier.

En conséquence, on peut donc estimer que les praticiens posent l'indication, sélectionnent les couples, mais que *in fine*, c'est l'autorité administrative qui autorise ou non la réalisation du « *bébé double espoir* ».

Les entretiens semi directifs réalisés avec certains praticiens exerçant dans les centres agréés ont mis en lumière la diversité et la complexité des questions soulevées par cette procédure.

Si l'espoir thérapeutique pour les enfants concernés et leur famille, du fait de l'efficacité du traitement qu'il permet, semble dans le principe justifier sa réalisation, il existe de nombreux facteurs limitant.

Ainsi, comme nous l'avons vu, le champ des pathologies est limité. Le délai incompressible, du fait de l'enquête familiale, de la mise au point des deux tests génétiques, des cycles de FIV et de la grossesse elle-même, en constitue un autre, et est susceptible de poser de nouvelles difficultés dans des situations extrêmes.

Les contraintes techniques et le taux global de réussite de cette procédure, estimé à 9% dans l'expérience mondiale, suscitent d'importantes réserves. A tel point que certains praticiens estiment que cela relève de l'éthique, mais également de la déontologie médicale. On peut en effet s'interroger sur la mise en œuvre d'une procédure médicale dont le résultat global est si faible.

La position de l'embryon au sein de sa famille fait également l'objet d'un débat, entre utilitarisme et nécessaire protection.

En effet, la spécificité de cette procédure est liée à sa double finalité : faire naître un enfant non atteint, et compatible avec son aîné malade en vue de participer à son traitement.

Certes, le résultat pour le « *bébé double espoir* » est nul. Il ne tire aucun avantage biologique de cette sélection, son intégrité physique n'est pas mise en cause, et en conséquence sa dignité est préservée. Selon le paradigme autonomiste, aujourd'hui majoritaire, et inspirant largement le droit de la santé, cette procédure serait donc acceptable. Mais quelles seraient alors les limites à l'utilisation de l'embryon humain ? Cette question renvoie inévitablement à celle, particulièrement délicate, de son statut.

Le législateur a mis en œuvre une solution unique et originale, grâce au concept de projet parental qui doit prévaloir sur l'intérêt thérapeutique. Cette position constitue un véritable choix philosophique et possède d'indéniables avantages. Tout d'abord, il fait accéder au rang

de personne humaine potentielle les seuls embryons ou fœtus faisant l'objet d'un investissement affectif par leurs parents. Cela permet d'en protéger certains, tout en autorisant la destruction des autres. En outre, ce concept permet d'envisager la protection de l'enfant à naître quel que soit son stade de développement, sans pour autant s'engager dans le débat du moment auquel il pourra être considéré comme un être humain à part entière.

Certains praticiens interrogés soulignent cependant la faible effectivité de ce concept, sans pour autant le remettre en cause. Ils estiment que la loi, telle qu'elle est aujourd'hui rédigée, ne permet pas de s'assurer de la réalité du projet parental. Et en ne limitant pas le nombre de cycle de FIV, c'est-à-dire le nombre d'embryons créés, la législation serait contre-productive, fragilisant l'embryon qu'elle cherche à protéger.

La confrontation entre le droit et les pratiques révèle une fois de plus, que la loi ne peut pas tout prévoir. Mais au terme d'un riche débat, attesté par les nombreux avis du CCNE sur ce sujet et de deux débats parlementaires en dix ans, de nombreuses interrogations persistent, compte tenu du faible rendement de la procédure de « *bébé double espoir* » et de la place de cet enfant au sein de sa famille.

Enfin, on peut également s'interroger sur le poids des impératifs cliniques dans les transgressions des règles établies. Si la solution philosophique choisie par le législateur permet d'en limiter les conséquences, on peut supposer que le développement de technologies porteuses d'un espoir thérapeutique utilisant l'embryon, aboutira à de nouvelles adaptations législatives et de nouvelles transgressions. C'est pourquoi l'évaluation des pratiques et leur régulation, à la fois par les praticiens des domaines concernés et par le législateur, sont essentielles¹.

¹ Voir en ce sens Ethics of PGD : thoughts on the consequences of typing HLA in embryos, Reproductive Biomedecine online, vol.9 n°2, 2004, p.222-224.

ANNEXES

Annexe n°1 : Dossier de demande d'autorisation de pratiquer le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro à titre expérimental.

Annexe n°2 : Formulaire de consentement au diagnostic préimplantatoire du centre de Paris-Necker.

**Dossier de demande d'autorisation de pratiquer
LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE EFFECTUE A PARTIR DE CELLULES PRELEVEES SUR
L'EMBRYON IN VITRO A TITRE EXPERIMENTAL**

Le dossier est à adresser par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, ou à déposer contre récépissé, accompagné d'un courrier signé par le représentant légal de l'établissement ou de l'organisme, en **28 exemplaires**, à :

Agence de la biomédecine

Direction administrative, juridique et financière
Service juridique
1 avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

En application des dispositions de la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro peut également être autorisé, à titre expérimental, lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- *le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;*
- *le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapie ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'enfant né du transfert de l'embryon in utero, conformément à l'article 16-3 du code civil ;*
- *le diagnostic mentionné a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter, d'une part, et de permettre l'application de la thérapie mentionnée d'autre part.*

Les deux membres du couple doivent exprimer par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

La réalisation du diagnostic est subordonnée à la délivrance d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine (article L. 2131-4-1 du code de la santé publique).

I – Renseignements relatifs au demandeur

1. Coordonnées du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal demandeur :

- **Statut juridique** (cocher la ou les cases correspondantes)

■ Etablissement de santé

■ Etablissement public de santé

Etablissement privé participant au service public hospitalier

Autre : Préciser :

Préciser le n° FINESS de l'établissement ou du laboratoire : **920100013**

- Coordonnées de l'établissement ou du laboratoire :

Nom : **Hôpital Antoine-Béclère**
Service : **Gynécologie Obstétrique**
Adresse du siège : **159 rue de la porte de Trivaux**
Code postal, Ville : **92141 Clamart cedex**

Nom du site d'exercice de l'activité (si différent) :
Adresse du site :
Code postal, Ville :
Téléphone : Télécopie :
Adresse électronique :

Représentant légal : Civilité : **Pr.** ; Nom : **L** ; Prénom :
Titre et fonctions :

- Noms des médecins responsables du dossier dans le CPDPN :

Pr. René Frydman et Pr. Arnold Munnich

Coordonnées de l'équipe qui a posé l'indication de greffe :

Coordonnées de l'équipe de greffe (si différente) :

2. Renseignements relatifs à l'autorisation de CPDPN :

Préciser la date d'autorisation de création de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal :

22/04/1999

II – Indications

- Nom et description de la maladie génétique de l'enfant qui justifie la demande :

- Autres enfants atteints de la maladie génétique (vivants ou décédés) :

- Résumé du dossier réalisé par le médecin de cet enfant,
Détailler notamment l'indication thérapeutique de la greffe de sang placentaire

Ci joint :

Le certificat d'indication de greffe géno identique (*Pièce jointe 1*)
Le dernier compte rendu d'hospitalisation de l'enfant atteint (*Pièce jointe 2*)
émanant des médecins suivant l'enfant atteint

- Accord nominatif des praticiens agréés pour le DPI précisant notamment les possibilités techniques :
 - a) pour la réalisation de l'assistance médicale à la procréation ;
 - b) pour le diagnostic de la maladie ;
 - c) pour la recherche de la compatibilité tissulaire

Je soussigné, Pr. Arnold Munnich, médecin agréé pour la réalisation du diagnostic préimplantatoire moléculaire donne mon accord pour la réalisation d'un diagnostic préimplantatoire de drépanocytose avec recherche de compatibilité tissulaire sur les embryons de Mr et Mme XXX L'étude préalable réalisée dans la famille a montré une bonne informativité des marqueurs utilisés permettant la réalisation de ce diagnostic dans de bonnes conditions de fiabilité.

Pr. Arnold MUNNICH

Je soussignée, Dr Nelly Frydman, pharmacien biologiste agréée pour la réalisation du prélèvement cellulaire sur l'embryon conçu par fécondation in vitro, ainsi que pour les activités de l'assistance médicale à la procréation, donne mon accord pour la prise en charge de Mr et Mme XXX en assistance médicale à la procréation, dans le but de réaliser un diagnostic préimplantatoire de drépanocytose avec recherche de compatibilité tissulaire sur les embryons de Mr et MmeXXX.

Dr Nelly FRYDMAN

Joindre à l'appui de votre demande :

1. La délibération avec avis du CPDPN demandeur et attestation du médecin titulaire d'un DES de génétique médicale ou d'un diplôme équivalent. **Pièce jointe 3**
2. L'attestation d'information par le (ou les) médecin(s) consultés cosignée par les membres du couple **Pièce jointe 4**
3. Le consentement des deux membres du couple **Pièce jointe 5**
4. La demande d'autorisation déposée auprès du directeur général de l'agence de la biomédecine et cosignée par le couple et le (ou les) médecin(s) concernés
5. Le cas échéant, les motifs de refus de l'équipe médicale de faire cette demande d'autorisation auprès de l'agence de la biomédecine

Nombre de pièces jointes (*numérotées*) : **5**

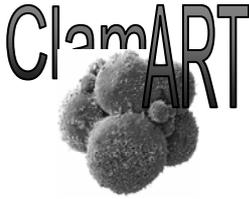
Date : 7 mai 2007

Signature du demandeur :

Signature du couple :

Mr

Mme



CONSENTEMENT POUR FECONDATION IN VITRO AVEC DPI

1. Nous comprenons et acceptons les points suivants :

- Des hormones et d'autres médicaments seront administrés afin de stimuler le développement des follicules ovariens.
- On nous a fait part des risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des effets secondaires des médicaments utilisés et nous comprenons qu'une congélation d'ovocytes ou d'embryons puisse être proposée afin d'éviter le SHO.
- En cas de réponse inadéquate au traitement, le cycle de stimulation peut être abandonné avant la ponction d'ovocytes.
- Nous savons qu'il a été suggéré que l'utilisation répétée de traitements de l'infertilité puisse être associée à un risque accru de cancer gynécologique bien qu'à ce jour cette éventualité n'ait pas été prouvée.
- Le recueil des ovocytes se fait sous anesthésie locale ou générale. Des substances anesthésiques seront administrées.
- Il existe des risques minimes lors de la ponction des follicules y compris les risques rares d'hémorragie ou d'infection.
- Les ovocytes ne sont pas toujours récupérés au moment de la ponction des follicules.
- Une fois récupérés, les ovocytes sont mis en contact avec le sperme de mon conjoint.
- La fécondation peut ne pas se produire et l'embryon peut ne pas se diviser, même si la technique de l'ICSI est utilisée.
- Les embryons résultant de la fécondation sont conservés au laboratoire de 2 à 6 jours, jusqu'au moment du transfert.
- Le nombre d'embryons replacés dans l'utérus est convenu à la suite de l'analyse de notre dossier et avec notre accord.
- Nous devons informer le Centre de Médecine de la Reproduction de toute grossesse issue du traitement.
- Il n'y a aucune garantie qu'une grossesse soit obtenue suite à ce traitement.
- Il existe un risque de grossesse multiple, de grossesse extra-utérine et de fausse couche spontanée.
- Une grossesse multiple est une grossesse à risques pour la mère et pour les enfants.
- Il existe un risque d'anomalies fœtales, actuellement non mesurable, tout comme il en existe un pour les grossesses naturelles.

2. Dans le cadre de notre prise en charge en DPI, la **technique de l'ICSI** (injection intracytoplasmique de spermatozoïde), est utilisée : un seul spermatozoïde est injecté directement dans l'ovocyte.

- Nous acceptons que cette technique soit réalisée

Oui Non

3. **Biopsie embryonnaire.** Au troisième jour de développement les embryons présentant un nombre de cellules suffisant, seront biopsiés. Deux cellules seront extraites de l'embryon à l'aide d'un laser, et soumises à une analyse génétique. Nous avons compris que ne serait recherchée que la pathologie qui nous concerne. Le taux de réussite de l'analyse n'est pas de 100%.

Nous acceptons que cette technique soit réalisée

Oui Non

4. Concernant la congélation des embryons :

• **Nous donnons notre accord** pour la mise en fécondation de tous les ovocytes prélevés et, dans cette éventualité, nous donnons notre accord pour la **congélation des embryons** obtenus et non transférés et aptes à être congelés **Oui** **Non**

• Nous sommes informés qu'en vertu des lois 94-654 et 2004-800 du 6 Août 2004, il nous sera demandé par l'équipe biologique si nous souhaitons poursuivre la conservation de nos embryons. Nous devons signaler au Centre de Médecine de la Reproduction tout changement d'adresse. En cas de renoncement au projet parental, de dissolution du couple ou de décès de l'un des conjoints, les embryons ne pourront être restitués. Nous serons alors sollicités en vue du choix du devenir de nos embryons conformément à la réglementation en vigueur.

• **Nous refusons la congélation des embryons** et, dans cette éventualité, nous donnons notre accord pour la mise en fécondation d'un maximum de _____ ovocytes. **Oui** **Non**

5. S'il existe des embryons atteints, nous donnons notre accord pour qu'ils soient utilisés dans le cadre d'un **projet de recherche** autorisé par l'Agence de Biomédecine: **Oui** **Non**

Nous considérons que nous avons eu toutes les réponses à nos questions. Nous savons que nous pouvons à tout moment demander un complément d'informations et que nous sommes libres de retirer notre consentement en tout temps.

Madame :
Nom de jeune fille :
Prénoms :
Née le :
N° de dossier :
Adresse :

Monsieur :
Prénoms :
Né le :

Tél. :

Date et signatures précédées de la mention « Lu et approuvé » :
(Madame)

(Monsieur)

PIECES A AGRAFER AU CONSENTEMENT SIGNÉ

1) Photocopies des cartes d'identité

2) En cas de mariage, photocopie du livret de famille ; en cas de concubinage, certificat de vie commune d'au moins deux ans délivré par la mairie

Un des exemplaires de ce consentement devra être remis signé à l'équipe clinico-biologique ; l'autre sera conservé par le couple

BIBLIOGRAPHIE

- **Textes internationaux et européens**

Conseil de l'Europe, Recommandation de l'Assemblée Parlementaire, n°934 du 26 janvier 1982

Conseil de l'Europe, Recommandation de l'Assemblée Parlementaire, n°1046 du 24 septembre 1986

Conseil de l'Europe, Recommandation de l'Assemblée Parlementaire, n°1100 du 2 février 1989

Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, STCE n°164, Oviedo le 4 avril 1997

- **Textes législatifs et réglementaires**

Bilan des activités de procréation et génétique humaines en France 2002-2003-2004 – Synthèse, Agence de biomédecine

Code civil, www.legifrance.gouv.fr

Code de santé publique, www.legifrance.gouv.fr

Décret relatif au diagnostic prénatal et au diagnostic biologique effectués à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro et modifiant le code de la santé publique, n°2006-1661 du 22 décembre 2006

Rapport d'information du Sénat n°309 sur l'état d'application de la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, rapporteur Alain Milon

- **Avis du CCNE**

Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, n°1 du 22 mai 1984

Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques, n°8 du 15 décembre 1986

Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation, n°19 du 18 juillet 1990

Réexamen des lois de bioéthiques, n°60 du 25 juin 1998

Réflexion sur l'extension du diagnostic préimplantatoire, n°72 du 4 juillet 2002

Questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI, avis n°75 du 12 décembre 2002

- **Ouvrages et articles**

Dictionnaire permanent Bioéthique et biotechnologies « Droits fondamentaux », mise à jour n°43 du 15 février 2006

Dictionnaire permanent Bioéthique et biotechnologies « Statut du corps humain, de ses éléments et produits », mise à jour n°44 du 15 juin 2006

Dictionnaire permanent Bioéthique et biotechnologies « Diagnostic préimplantatoire », mise à jour n°45 du 1^{er} août 2006

Du « bébé médicament » au « bébé double espoir », Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 828-832

Le diagnostic préimplantatoire couplé au typage HLA : l'expérience parisienne, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 824-827

Le diagnostic préimplantatoire en vue de choisir un enfant sauveur de fratrie, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 833-834

Assisted reproduction : the epigenetic perspective, Hum. Reprod. 1^{er} juillet 2005

Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients, Fertility and sterility Vol. 83, n°2 February 2005, p.349-354

ESHRE PGD Consortium data collection VI : cycles from january to december 2003 with pregnancy follow up to october 2004, Hum. Reprod. 2007, vol. 22 n°2 pages 323-336

Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling, Human Reproduction 2002 vol. 17, n°3 pages 534-538

Ethical Implications of a New Application of Preimplantation Diagnosis, JAMA 2001, vol. 285 n°24 du 27 juin 2001

Ethics of PGD : thoughts on the consequences of typing HLA in embryos, Reproductive BioMedecine Online 2004, vol. 9 n°2 pages 222-224

Extending preimplantation genetic diagnosis : the ethical debate, Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis, Human Reproduction 2003, vol.18 n°3 pages 465-471

Extending preimplantation genetic diagnosis : medical on non-medical uses, J.Med. Ethics 2003, n°29 pages 213-216

Genomic views of chromatin, Current Opinion in Genetics & Development 2005, 15, p.1-6.

HLA-matched embryos selected for siblings requiring hematopoietic stem cell transplantation: a psychological prospective, Reproductive BioMedecine Online 2005, vol. 10 n°2 pages 154-153

Is conceiving a child to benefit another against the interest of the new child?, J.Med. Ethics 2005, n°31 pages 341-342

Long-term effects of culture of preimplantation mouse embryos on behavior, PNAS 10 février 2004 vol.101 n°6, pages 1595–1600

Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior, PNAS 20 avril 2004 vol.101 n°16, pages 5880-5885

Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia in combination with HLA matching of embryos, Hum. Reprod. 2004, vol. 9 pages 700-708.

Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching, Reproductive BioMedecine Online 2004, vol. 9 n°2 pages 210-221

Preimplantation HLA typing and stem cell transplantation : report of International Meeting, Cyprus, 27-28 march 2004, Reproductive BioMedecine Online 2004, vol. 9 n°2 pages 205-209

Preimplantation HLA typing : having children to save our loved ones, J.Med. Ethics 2005, n°31 pages 582-586

Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis, BLOOD, vol. 103 n°3 du 1er février 2004 pages 1147-1151

Taskforce 9 : the application of preimplantation genetic diagnosis for human leukocyte antigen typing of embryos, Hum. Reprod. 10 février 2005

The future (r)evolution of PGD/HLA Testing : Ethical Reflections, Stem Cells 24 mai 2007

The interface between medically assisted reproduction and genetics: technical, social, ethical and legal issues, ESHRE, 3 juin 2005, p.39